FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1965

N° 56

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

GROC - PRADELLE Arlette, Alice

Née le 29 août 1937 à Montreuil-sous-Bois (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

PENIMEPICYCLINE

- Etude Biologique -

Président : Monsieur FASQUELLE, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1965 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

GROC - PRADELLE Arlette, Alice

Née le 29 août 1937 à Montreuil-sous-Bois (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

PENIMEPICYCLINE

- Etude Biologique -

Président : Monsieur FASQUELLE, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

= P E N I M E P I C Y C L I N E =

- E T U D E B I O L O G I Q U E -

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534924_0021

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

15.12.1963

15. 12. 1963

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.),LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.),LIAN (C.), MATHIEU (P.),MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY - RADOT , PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.),RICHET (C.),SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER
1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
" "	DOGNON (A.)
" "	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
" "	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
"	PARROT (J.)

	MM.
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	(DESGREZ (P.)
	(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	(KELLERSHOHN (L.)
	(GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIE (P.)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.
	(Cochin	LEGER (L.)
	(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	(Pitié	CORDIER (G.)
	(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	(Salpêtrière	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE D'AUBIGNE (R.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	(Broussais	MILLIEZ (P.)
	(Broussais	LENEGRE (J.)
	(Cochin	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Lariboisière	SEZE (S. de)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
" " (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	(AZERAD (E.)
	(BOUR (H.)
	(LAMBLING (A.)
	(LHERMITTE (F.)
	(PEQUIGNOT (H.)
	(PERRAULT (M.)
	(SIGUIER (F.)
	(WORMS (R.)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C.) (COUINAUD (C.) (GILLOT (C.) (HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS (Melle P.) pr.s.ch. (ABELANET (R.) (CHOMETTE (G.) (GOUYGOU (Ch.) pr.s.ch. (NEZELOFF (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	(N. du BOUCHET (Mme) (KERN (E.) (VOURC'H (G.)
Bactériologie	(BARBIER (P.) pr.s.ch. (CHRISTOL (D.) (DAGUET (G.) (LE MINOR (L.) (TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	(BAULIEU Et. m. conf. (BOURILLON (R.) (CARTIER (P.) pr.s.ch. (CORNILLOT (P.) (DREYFUS (J.-Cl.) (GONNARD (P.) (JEROME (H.) (KRUH (J.) (LEGRAND (J.-Cl.) (NORDMANN (J.)
Biologie Appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	(BENHAMOU (J.-P.) (BOIVIN (P.) (HARTMANN (L.) pr.s.ch.
Carcinologie	(BOIRON (M.) (DENOIX (P.) (MATHE (G.) (SELIGMANN (M.)
Cardiologie	(HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.) (HEWITT (J.) (TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	(HEITZ (F.) m.conf. (LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	(BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.)
Histologie	(COUJARD (R.) pr.s.ch. (DA LAGE (MAROIS (M.) (RACADOT (J.) (SCHRAMM (B.)
Hydrologie	(BESANCON (F.) (CORNET (A.)
Hygiène	(BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.) (ROUSSEL (A.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	(DUPONT (V.) (LISSAC (J.) (RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	(ANTOINE (B.) (CROSNIER (J.) (RICHET (G.) (SEBAOUN (J.)
Médecine légale	(BOURGUIGNON (A.) (FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)

	MM.
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
	(CAMBIER (J.)
	(CATHALA (H.)
	(ESCOUROLLE (R.)
	(GAUTIER (J.-Cl.)
Neuro-Psychiatrie	(LAPRESLE (J.)
	(LEREBOULLET (J.)
	(PICHOT (P.)
	(TARDIEU (G.)
	(GRANJON (A.)
	(HERVET (E.)
	(LE LORIER (G.)
	(LEVY (J.)
	(LEWIN (D.)
Obstétrique	(MUSSET (R.)
	(ROBEY (M.)
	(SENEZE (J.)
	(SUREAU (C.)
	(TCHOBROUTSKY (Mme C.)
	(THOYER-ROZAT (J.)
	(AUVERT (Mme B.)
	(BREGEAT (P.)
Ophtalmologie	(DUBOIS (A.)
	(FONTAINE (Mme M.)
	(SARAUX (H.)
	(DUPARC (J.)
	(MAURER (P.)
Orthopédie	(MEARY (R.)
	(POSTEL (M.)
	(RAMADIER (J.)
	(DEBAIN (J.)
Oto-rhino-Laryngologie .	(PIALOUX (P.)
	(SERGENT (H.)
	(GOLVAN (Y.)
Parasitologie	(HO THI SANG (Melle)
	(LAPIERRE (J.)

	MM.
	(BARCAT (J.)
	(BINET (J.-P.)
	(BLONDEAU (Ph.)
	(GERBONNET (G.)
	(CHATELIN (C.-L.)
	(DAUTRY (P.)
	(DEMIRLEAU
	(DUBOST (Cl.)
	(FAUREL (J.)
	(FLABEAU (F.)
	(GALEY (J.J.)
	(GARBAY (M.)
Pathologie chirurgicale	(GARNIER (H.)
	(GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de)
	(GERMAIN (A.)
	(LATASTE (J.)
	(LOYGUE (J.)
	(MAILLARD (J.-N.)
	(MERCADIER (M.)
	(NATALI (J.)
	(PELLERIN (D.)
	(PERROTIN (J.)
	(FREMONT (M.)
	(ROBERT (H.)
	(THOMERET (G.)
	(VAYSSE (J.)
Pathologie exotique ..	(SCHNEIDER (J.)
	(BERTHAUX (P.)
	(COTTENOT (Fr.)
Pathologie expérimentale	(LOEPER (J.) Pr.s.ch.
	(MAURICE (J.)
	(MIKOL (Cl.)
	(PAUPE (J.R.)
	(ACAR (J.)
	(AUQUIER (L.)
	(AUSSANNAIRE (M.)
	(BEAUMONT (J.-L.)
	(BERNIER (J.-J.)
Pathologie médicale ..	(BOUVIER (J.)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRISSAUD (H.)
	(BROCARD (H.)
	(BUGE (A.)
	(CANIVET (J.)

	MM.
Pathologie médicale .... (suite)	(CARLOTTI (J.)
	(CATINAT (J.)
	(CHRETIEN (J.)
	(CLOAREC (M.)
	(COBLENTZ (B.)
	(CONTAMIN (F.)
	(COURY (C.)
	(DEBRAY (J.)
	(ETIENNE (J.-P.)
	(FREZAL (J.)
	(FRITEL (D.)
	(FUNCK-BRENTANO (J.L.)
	(GRIVAUX (M.)
	(HAZARD (J.)
	(HENNEQUET (A.)
	(HIMBERT (J.)
	(HOUSSET (E.)
	(LAGRUE (G.)
	(LESOBRE (R.)
	(LEVEQUE (B.)
	(MACREZ (C.)
	(MOREAU (L.)
	(NENNA (A.)
	(NICK (J.)
	(POULET (J.)
	(ROYER (P.)
	(TCHERDAKOFF (Ph.)
	(THIBAULT (Ph.)
	(TOURNEUR (R.)
	(VILLIAUMEY (J.)
	(WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture ..	(ALAGILLE (D.)
	(ALISON (J.)
	(CANLORBE(P.)
	(GORIN (R.)
	(LAFOURCADE (J.)
	(LEPERCQ (G.)
	(LESTRADET (H.)
	(MALLET (R.)
	(MANDE (R.)
	(MINKOWSKY (A.)
	(MOZZICONACCI (P.)
	(POLONOVSKI (C.)
	(REY (J.)
	(RIBIERRE (M.)
	(ROSSIER (A.)
	(VIALATTE (J.)
Pharmacologie	(BOISSIER (J.)
	(LECHAT (P.)

	MM.
Physiologie	(BARRES (G.)
	(DURAND (J.)
	(GIRARD (Fr.)m. conf.
	(HUGELIN (A.)
	(LAURENT (D.)
	(SCHERRER (J.)pr.s.ch.
	(VASSEUR (B.)
Physique médicale ..	(CHANTEUR (J.)
	(COURSAGET (J.)
	(GREMY (F.) m. conf.
	(MILHAUD (G.)
	(PAGES (J.Cl.)
	(PELLERIN (P.)
	(ROUCAYROL (J.-C.)
	(pr. s. ch.
	(TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	(DECROIX (G.)
	(ISRAEL (L.)
	(MEYER (A.)
	(RENAULT (P.)
	(SORS (Ch.)
Psychiatrie Infantile	(DENIKER (P.)
	(DUCHE (D.)
	(FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	(DUBOST (J.)
	(LEFEBVRE (J.)
	(MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	(MASSIAS (P.)
Stomatologie	(CAUHEPE (J.)
	(CERNEA (P.)
	(CHAPUT (Mme A.)
	(m. c. agr.
	(CREPY (Cl.)
	(FLEURY (R.)
	(GRELLET (M.)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P.)
	(FOUET (P.)
	(LABET (R.)
	(MARCHE (J.)
Urologie	(AUVERT (J.)
	(MOULONGUET (A.)
	(QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	(RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique ...	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J.) (MAYER (M.) (MORIN (P.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.) Pr.s.ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE ..... (BOLTANSKI (E.)
(LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Conseiller administratif ..... Melle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .....)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine) M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs ..... Melles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Bibliothécaires ..... (Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
(Melle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

7753

10. 12. 1964

VU:
LE DOYEN

Pour le Doyen
l'Assesseur,

PENIMEPICYCLINE

ETUDE BIOLOGIQUE

VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADÉMIE DE PARIS

Mme GROC - PRADELLE
8 rue Renault
Saint Maudé
Seine

Mr le Professeur R. FASQUELLE

A mes Parents,

A mon Mari,

A Chantal.

A Monsieur le Professeur FASQUELLE,

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter

la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur GERMAN

Qui a eu l'extrême obligeance

de s'intéresser à notre travail.

A Monsieur le Docteur DARBON,

A Monsieur le Docteur BLANC,

Qui nous ont apporté une aide précieuse
pour la réalisation de cet ouvrage.

A Monsieur le Docteur De SEGUIN,

A mes Maîtres,

Que tous trouvent ici

l'expression de ma reconnaissance.

INTRODUCTION

Si, au moment de son entrée en thérapeutique en 1940 la pénicilline s'est montrée remarquablement active, même dans les infections les plus graves, à des doses relativement faibles, force nous est de constater qu'il n'en est plus de même actuellement.

Certes, certains germes ont conservé leur sensibilité aux pénicillines, par exemple le strepto β hémolytique, le méningocoque, l'hemophilus influenzae, les shigelles. Mais bien d'autres, plus nombreux, sont devenus résistants, par exemple le staphylo doré, le strepto viridans, le strepto foecalis, l'E. Coli, le proteus, le pseudomonas.

Aujourd'hui on tend à sous-estimer la valeur thérapeutique de la pénicilline, soit parce que l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de nombreux autres antibiotiques, soit parce que la pénicilline se montre assez souvent inefficace, à cause de la destruction chimique opérée par un enzyme spécifique, la pénicillinase, élaborée par certains germes et en particulier les staphylocoques. Cette inactivation de la pénicilline par son enzyme spécifique limite son utilisation et nous prive, dans bien des cas, d'un antibiotique qui, lorsqu'il est actif, est précieux, puisque doué d'une action sûre, rapide et bactéricide à des concentrations extrêmement faibles.

Eliminer cet inconvénient, en bloquant la formation de la pénicillinase ou en protégeant l'antibiotique de la destruction opérée par l'enzyme, c'était rendre à la pénicilline son efficacité première.

Le problème était donc de trouver un "protecteur" de la pénicilline, capable d'inhiber la synthèse de la pénicillinase directement dans la souche productrice, ou bien de neutraliser l'action négative de la pénicillinase sur le lien β lactamique de la pénicilline. Ce protecteur devait présenter des propriétés chimiques et physiques telles qu'elles consentaient l'union chimique avec la pénicilline de façon à donner naissance à un composé stable et unitaire.

.../...

L'étude de la bibliographie de l'action des tétracyclines sur le staphylocoque résistant à la pénicilline, montrait alors que plusieurs auteurs avaient envisagé une action particulière sur les souches productrices de pénicillinase - le traitement par les tétracyclines avait anéanti ou diminué la production de l'enzyme.

A ce moment là, une équipe de chercheurs français et italiens qui s'attachaient à résoudre le problème de la solubilité réduite des tétracyclines, inconvénient majeur, limitant leur utilisation, venait d'obtenir, par aminométhylation, un nouveau dérivé de la tétracycline, la mépicycline, présentant le même spectre que la tétracycline mais très soluble même aux pH proches de la neutralité.

Ces auteurs eurent l'idée d'utiliser, après vérification de ses propriétés "antipénicillinase", la mépicycline comme "protecteur" de la pénicilline.

De l'union chimique, molécule à molécule, du protecteur : la mépicycline et du protégé : la phénoxyméthylpénicilline, est née la péniméPicycline, corps unitaire différent des composés de départ qui ont déterminé sa formation.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

I - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

STRUCTURE CHIMIQUE

La pénimépicycline (*) ou phénoxyméthylpénicillinate de 4'-(hydroxyéthyl)-diéthylène diamino méthyl-tétracycline est composée de mépicycline pour 63 % et de phénoxyméthylpénicilline pour 37 %.

Cinq cents mg de pénimépicycline résultent de la combinaison de 313 mg de mépicycline, soit 250 mg de tétracycline base avec 187 mg de phénoxyméthylpénicilline, soit environ 300 mille unités de pénicilline.

La formule brute est C45 H56 N6 014 S

Son poids moléculaire est 937,036

La formule développée est représentée par le graphique nº 1.

SOLUBILITE

La pénimépicycline comme la mépicycline est très soluble dans l'eau, 14 fois plus que le chlorhydrate de tétracycline, 3 500 fois plus que la tétracycline base.

Solubilité à 20º

PENIMEPICYCLINE	CHLORHYDRATE DE TETRACYCLINE	TETRACYCLINE BASE
1 g / 0,7 ml	1 g / 10 ml	1 g / 2500 ml

STABILITE

La pénimépicycline donne des solutions stables entre pH3 et pH7 alors que le chlorhydrate de tétracycline est rapidement hydrolysé dans ces conditions. Conséquence : la pénimépicycline ne précipite pas au niveau des points d'injections ni dans les exsudats, d'où la bonne tolérance locale des injections intra-musculaires et la possibilité d'utilisation in situ (bronches, plèvre...).

(*) Produit commercialisé par les Laboratoires MIDY sous le nom de PENETRACYNE.

II - METABOLISME DE LA PENIMEPICYCLINE

Nous envisagerons successivement la résorption musculaire (après injection) et intestinale (après administration orale), la diffusion sanguine, tissulaire, méningée, la diffusion dans les exsudats, enfin, l'élimination urinaire de la pénimépicycline.

RESORPTION MUSCULAIRE

Soluble au pH de l'organisme, la pénimépicycline injectée dans le muscle n'y précipite pas, nous l'avons dit. Quarante huit heures après l'injection, dans les muscles de la cuisse de 2 lapins, de doses identiques de pénimépicycline et de chlorhydrate de tétracycline, les muscles du lapin traité par le chlorhydrate de tétracycline sont encore infiltrés de tétracycline reconnaissable à sa couleur jaune ; on observe des hémorragies capillaires et des signes de nécrose tissulaire. Les muscles du lapin traité par la pénimépicycline sont parfaitement normaux ; il n'existe plus de trace de tétracycline. (5)

RESORPTION INTESTINALE

Messieurs BERTE et VANDONI (3 - 4) ont étudié expérimentalement chez le rat l'absorption intestinale de différentes tétracyclines : chlorhydrate de tétracycline, chlorhydrate de déméthylchlortétracycline et mépicycline.

On isole par 2 ligatures sur l'animal anesthesié, un fragment d'intestin de 6 cm de long dans lequel on introduit par injection 1 mg (exprimé en tétracycline base) en solution dans 0,1 ml de serum physiologique, de l'antibiotique à étudier. Les animaux sont sacrifiés, 1 heure, 2 heures ou 4 heures après et on dose la quantité d'antibiotique restant dans l'intestin. On a pu ainsi calculer, quel est après 1h, 2h et 4h le pourcentage d'antibiotique absorbé.

Les résultats obtenus sont les suivants :

POURCENTAGE D'ABSORPTION INTESTINALE EN TETRACYCLINE BASE

Antibiotiques administrés	1h	2h	4h
Chlorhydrate de tétracycline	18	33	50
Chlorhydrate de déméthyl-chlortétracycline	21	38	42
Mépicycline	32	43	61

Ils montrent que l'absorption intestinale, étudiée chez le rat, augmente du chlorhydrate de tétracycline à la mépicycline en passant par la déméthylchlortétracycline.

Pour savoir si l'activité bactérienne du sang était due exclusivement à l'absorption de l'antibiotique, ou dépendait également de l'intervention éventuelle de facteurs humoraux et physiologiques, ces auteurs ont déterminé non seulement les quantités d'antibiotique absorbées, mais aussi les concentrations sanguines.

Voici les résultats :

TAUX HEMATIQUES EN γ /ml

Antibiotiques administrés	Taux hématiques γ /ml après 1h	2h	4h
Chlorhydrate de tétracycline	0,40	1,07	0,41
Chlorhydrate de déméthyl-chlortétracycline	0,62	0,47	0,30
Mépicycline	1,13	1,83	0,76

Ils montrent que les taux hématiques atteints par la mépicycline sont très supérieurs à ceux des autres antibiotiques étudiés. Par contre, on a observé qu'après 5h et 6h aucune des différences de concentrations n'est plus significative.

Les auteurs considèrent la différence d'absorption comme insuffisante pour expliquer les niveaux hématiques élevés de la mépicycline. D'autres facteurs doivent intervenir, au niveau humoral ou tissulaire, dépendant par exemple des différentes capacités des tétracyclines de se combiner aux protéines plasmatiques.

DIFFUSION HEMATIQUE

1º Après administration de l'antibiotique par voie orale. (travaux de Monsieur le Professeur A. GERMAN) (6).

Après une prise unique de 750 mg (3 capsules) per os, un taux hématique de 3,4 µg/ml est obtenu au bout de 2 heures, de 4,4 µg/ml au bout de 3 heures.

La diffusion est nettement plus rapide que celle des autres tétracyclines buccales (déméthylchlortétracycline ou tétracycline associée à l'héxamétaphosphate de soude par exemple), ainsi que le montre le graphique nº 1 bis.

Mais les taux les plus intéressants pour le clinicien sont les taux de croisière mesurés au cours d'une antibiothérapie de quelques jours, aux doses usuelles.

Le taux de croisière moyen a donc été mesuré chez des sujets recevant 750 mg per os toutes les 12 heures, les prélèvements étant effectués à égale distance entre 2 prises : on a constaté un effet cumulatif important, les taux obtenus 6 heures après la prise du 2ème jour ou du 3ème jour correspondent aux maxima obtenus 3 heures après une seule prise.

La courbe du taux de croisière moyen montre que la pénimépicyclinémie moyenne se maintient au dessus de 4 µg/ml après la 24ème heure (6). (graphique nº 2)

2º Après administration de l'antibiotique par voie intra-musculaire.

(7) Après une injection unique de pénimépicycline, le taux hématique, exprimé en tétracycline base est de 3,87 γ/ml. Il atteint 4,33 γ/ml au bout de 1h puis décroit lentement jusqu'à 2,08 γ/ml à la 11ème heure. (graphique 3A)

Chez des malades, recevant une injection de 500 mg de pénimépicycline toutes les 12 heures, des prélèvements sont effectués tantôt immédiatement avant l'injection, ce qui permet de mesurer le taux sanguin minimum, tantôt ½ heure après injection, ce qui donne le taux sanguin maximum.

Les résultats obtenus sont résumés dans le graphique nº 3B.

Chez ces malades, des dosages pratiqués 24, 48 et 72h après la première injection, montrent que les taux hématiques moyens dépassent tous 4 γ /ml, et marquent après les injections des pointes dépassant 7 γ/ml ; niveaux élevés, obtenus par des doses de tétracycline base, injectée sous forme de pénimépicycline, très faibles:

500 mg de pénimépicycline toutes les 12h ne mettent en jeu que 500 mg de tétracycline base par 24h, chez des adultes, soit moins de 10 mg/kg/24h.

3º Messieurs BAELDEN et LEBEURRE (8) ont comparé la diffusion sanguine de la pénimépicycline après administration par voie orale et par voie intra musculaire. L'étude des taux hématiques d'antibiotique a été effectuée, après prise unique puis, après prises répétées (taux de croisière).

Pour doser la pénimépicycline dans le sang, les auteurs ont réalisé une double mesure ; d'une part celle de la fraction tétracyclinique (en mesurant son action vis-à-vis d'un germe insensible à la pénicilline) d'autre part, celle de la fraction pénicillinique (en mesurant son action vis-à-vis d'un germe insensible à la tétracycline)

- Après une seule dose de pénimépicycline, comme le montrent les graphiques 3C et 3D ; les courbes du taux de pénicilline et de tétracycline sont pratiquement identiques quand on administre 500 mg de pénimépicycline par voie parentérale ou 750 mg par voie orale.

Les taux maximum d'antibiotiques se situent dans les 2 cas à la 1ère heure et apparaissent similaires :

INJECTION OU INGESTION UNIQUE

Voie d'administration	en pénicilline en unités / ml	en tétracycline base en µg/ml
Intra musculaire	1,08	4,22
Ingestion	1,12	4,92

Les taux hématiques obtenus 24 heures après l'administration sont également similaires.

- Après doses répétées toutes les 12 heures, on peut considérer, là encore, les taux d'antibiotiques sont comparables, quelle que soit la voie d'administration comme le montrent les graphiques 3E et 3F, et le tableau suivant :

TAUX DE CROISIERE

	en pénicilline en unité / ml			en tétracycline base en µg/ml		
	18h	42h	66h	18h	42h	66h
500 mg IM toutes les 12 heures	0,62	0,58	0,74	2,8	3,4	4,4
750 mg per os toutes les 12h	0,54	0,70	0,50	2,2	3,5	2,9

On peut donc en conclure que, en pratique, 3 capsules (1 capsule = 250 mg) valent une injection.

En fait, la concentration sanguine n'est pas aussi importante, du point de vue thérapeutique, que la concentration atteinte au niveau des différents tissus et organes, principalement de ceux qui sont le siège de l'infection, d'où

l'intérêt d'étudier les :

NIVEAUX TISSULAIRES

Ils ont été mesurés chez le lapin par Messieurs GRADNIK, PEDRAZZOLI et FERRERO (1), et chez le rat par Messieurs BERTE et VANDONI (3).

- Deux séries de lapins ont reçu des injections de pénimépicycline et de chlorhydrate de tétracycline, correspondant à 100 mg de tétracycline base.

Une heure après l'injection, ils ont été sacrifiés. Les dosages furent pratiqués dans le rein, le foie, le poumon, le coeur et l'encéphale.

Le graphique nº 4 compare les niveaux tissulaires obtenus avec la pénimépicycline et avec le chlorhydrate de tétracycline. Il montre une nette supériorité de la pénimépicycline.

- Chez 120 rats, BERTE et VANDONI administrent par voie orale 75 mg par kg de tétracycline base sous forme de mépicycline (composant de la pénimépicycline), de chlortétracycline, de déméthylchlortétracycline et de chlorhydrate de tétracycline. Les animaux sont sacrifiés 1h ou 3h après administration des antibiotiques.

Les tableaux suivants résument les résultats, exprimés en γ de tétracycline base par gramme de tissu.

POUMON

Antibiotiques administrés	1h	3h
Chlorhydrate de tétracycline	5,7	1,7
Chlortétracycline	5,2	2,3
Déméthylchlortétracycline	1,9	3,9
Mépicycline	7,7	5,7

TISSU CEREBRAL

Antibiotiques administrés	1h	3h
Chlorhydrate de tétracycline	0,12	0,02
Chlortétracycline	0,11	0,02
Déméthylchlortétracycline	0,11	0,05
Mépicycline	0,13	0,16

TISSU HEPATIQUE

Antibiotiques administrés	1h	3h
Chlorhydrate de tétracycline	8,5	4
Chlortétracycline	16,2	15,2
Déméthylchlortétracycline	4	7
Mépicycline	27,8	20,6

REIN

Antibiotiques administrés	1h	3h
Chlorhydrate de tétracycline	11	8,7
Chlortétracycline	21,8	14,8
Déméthylchlortétracycline	6,2	11,9
Mépicycline	29,6	18,6

A part peut-être pour le tissu cérébral où la différence est peu sensible, on constate là encore une nette supériorité de la mépicycline, fraction tétracyclinique de la pénimépicycline, due en partie à sa solubilité et à sa stabilité au pH physiologique, ce qui lui assure une meilleure diffusion.

DIFFUSION MENINGEE

La pénimépicycline diffuse bien à travers les méninges. Monsieur R. LEBEURRE a effectué des dosages de pénimépicycline dans le L C R de plusieurs malades. Quatre heures après une injection de 500 mg, un taux de 0,5 µg/ml (exprimé en tétracycline base) est trouvé dans le L C R.

D'autre part, Monsieur GALMICHE (7) signale qu'un taux de 0,5 γ/ml est atteint dans le L C R de l'enfant après injection de 250 mg de pénimépicycline.

Chez des adultes, atteints d'affections non méningées, 4h après injection de 500 mg, un taux de 0,55 γ/ml fut obtenu. Or, on sait la difficulté qu'éprouvent les antibiotiques pour franchir une méninge saine.

DIFFUSION DANS LES EXSUDATS

SALVANESCHI (10) a eu l'occasion de vérifier la bonne diffusion de la pénimépicycline dans les exsudats inflammatoires, dans 3 cas d'orchite et dans 4 cas d'hydarthrose du genou : chez ces malades, qui avaient reçu une dose unique de 500 mg par voie IM. 24 heures auparavant, on trouvait dans les liquides d'épanchements un taux variant entre 0,3 et 0,5 µg/ml.

ELIMINATION URINAIRE

Comme nous avons pu le constater, (graphiques nº 1-2-3A-3B) l'élimination est lente ; l'antibiotique persiste dans le sang, ce qui permet, en pratique de se contenter de 2 prises par 24h.

Ce phénomène est expliqué par Monsieur GALMICHE (7) par l'étude des clearances. Lorsque les 2 fractions de la pénimépicycline sont administrées, jumelées en une seule molécule, il se produit au niveau du tube rénal un phénomène de concurrence, qui retarde l'élimination des 2 fractions.

Messieurs GRADNIK, PEDRAZZOLI et FERRERO ont étudié chez le lapin l'élimination urinaire de la pénimépicycline et du chlorhydrate de tétracycline, après injection dans la cuisse d'une dose de ces 2 antibiotiques, correspondant à 100 mg/kg de tétracycline base. Les résultats obtenus, exprimés dans les graphiques nº 5A et 5B montrent une élimination urinaire plus élevée pour la pénimépicycline que pour le chlorhydrate de tétracycline, en rapport avec une résorption supérieure due à une plus grande solubilité.

III - ETUDE BACTERIOLOGIQUE

SPECTRE DE LA PENIMEPICYCLINE

La comparaison du spectre de la pénimépicycline avec celui de la pénicilline et de la tétracycline, nous montre que la pénimépicycline possède un spectre bien plus étendu que celui de la pénicilline et qu'elle est active sur un plus grand nombre de germes à des doses plus faibles que la pénicilline et la tétracycline. (graphiques nº 6A-6B-6C)

Si on la compare à la pénicilline, la pénimépicycline se caractérise par un spectre beaucoup plus étendu, englobant tous les gram -

Si on la compare à la tétracycline, la pénimépicycline se caractérise par une action renforcée vis-à-vis des cocci. C'est ce qu'a bien mis en évidence Monsieur MALAMOS.

Monsieur MALAMOS et ses Collaborateurs (11) ont déterminé la sensibilité de 173 souches microbiennes vis-à-vis de différents antibiotiques à des concentrations variées. Ils ont étudié :

- la sensibilité de toutes ces souches (70 souches de germes variés, 103 de staphylocoques) vis-à-vis de 3 tétracyclines (tétracycline - pyrrolidinométhyl - tétracycline et pénimépicycline)

- la sensibilité des 103 souches de staphylocoques (dont 73 productrices de pénicillinase) vis-à-vis de 2 pénicillines (méthicilline et benzylpénicilline)

Vis-à-vis des bacilles à gram - , l'action des 3 cyclines fut à peu près identique.

Les tableaux suivants résument les résultats :

25 SOUCHES D'ESCHERICHIA COLI

Antibiotiques	Nombre de souches sensibles à diverses concentrations d'antibiotiques exprimés en µg/ml					
	20	10	5	2,5	1,25	0,62
Tétracycline	12	12	7	7	1	1
Pyrrolidinométhyltétracycline	11	11	8	7	1	1
Pénimépicycline	11	11	8	6	1	0

14 SOUCHES DE PSEUDOMONES AERUGINOSA

Antibiotiques	Nombre de souches sensibles à diverses concentrations d'antibiotiques exprimés en µg/ml					
	20	10	5	2,5	1,25	0,62
Tétracycline	5	2	1	0	0	0
Pyrrolidinométhyltétracycline	5	1	0	0	0	0
Pénimépicycline	6	1	1	0	0	0

16 SOUCHES DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Antibiotiques	Nombre de souches sensibles à diverses concentrations d'antibiotiques exprimés en µg/ml					
	20	10	5	2,5	1,25	0,62
Tétracycline	5	4	4	2	1	0
Pyrrolidinométhyltétracycline	10	10	3	2	0	0
Pénimépicycline	9	8	4	3	1	0

SENSIBILITE DE DIVERSES AUTRES SOUCHES

	Concentrations Minima Inhibitrices en µg/ml			
	souches nº	Tétracycline	Pyrrolidino méthyltétra cycline	Pénimépi cycline
Alcaligenes faecalis	1	2,5	2,5	2,5
" "	2	0,62	0,62	0,62
Eberthella typhosa	1	0,62	5,0	2,5
" "	3	0,62	0,62	0,62
Shigella sonnei	3	0,62	0,62	0,62
Brucella melitensis	3	0,62	0,62	0,62

Vis-à-vis, par contre des staphylocoques, la pénimépicycline a montré une très nette supériorité. A toutes les concentrations un plus grand nombre de souches fut inhibé par la pénimépicycline que par les autres cyclines et la benzylpénicilline

Si aux fortes concentrations, elle est active sur un moins grand nombre de souches que la méthicilline, pénicilline hémi-synthétique, conçue uniquement contre le staphylocoque, il n'en va pas de même aux faibles concentrations, qui sont les plus usuelles en clinique : pour une concentration 0,62 µg/ml, 68 souches de staphylocoques sur 103 sont sensibles à la pénimépicycline alors que seulement 46 le sont à la méthicilline.

Dans cette étude, 10 souches résistantes à la fois à 2 pénicillines (benzylpénicilline et phénéticilline) et aux 2 tétracyclines, se révélèrent sensibles à la pénimépicycline.

103 SOUCHES DE STAPHYLOCOQUES

Antibiotiques	Nombre de souches sensibles à diverses concentrations d'antibiotiques exprimés en µg/ml						
	20	10	5	2,5	1,25	0,62	0,31
Tétracycline	77	70	67	64	63	53	-
Pyrrolidinométhyltétracycline	80	72	71	57	56	55	-
Pénimépicycline	88	85	80	78	75	69	-
Méthicilline	-	103	102	101	99	46	22
Benzylpénicilline	-	40	38	36	35	32	24

En résumé : 80 % des souches de staphylocoques étudiées se montrent sensibles aux concentrations de pénimépicycline utilisées en clinique.

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

L'activité antibactérienne du produit sera étudiée d'abord in vitro puis in vivo.

A - In vitro

Nous envisagerons l'action bactériostatique, sur les staphylocoques puis sur les autres germes.

Cette étude sera suivie de celle de la bactéricidie, vis-à-vis, là encore des staphylocoques d'une part, de divers cocci et bacilles, d'autre part.

1º - ACTION BACTERIOSTATIQUE DE LA PENIMEPICYCLINE.

On l'étudie en déterminant vis-à-vis de chaque germe la concentration minima inhibitrice (C.M.I)

a) Vis-à-vis des staphylocoques

Monsieur ARCHINET (12) a étudié comparativement l'action bactériostatique globale du produit et l'action bactériostatique séparée des 2 antibiotiques constitutifs.

La technique employée est celle des dilutions d'antibiotique en milieu liquide.

En pratique, 2 types de répartitions ont été utilisées

- horizontale : gammes sériées simples
- en carré : plus complexes permettant d'étudier les effets de l'association des 2 antibiotiques.

Les dilutions se font en tube à hémolyse. Le liquide de dilution est un bouillon de culture ensemencé par les germes que l'on veut étudier, à raison de 105 germes par cm^3 (germes provenant d'un bouillon de culture ayant séjourné 24 heures à l'étuve à 37º).

L'étude a porté sur 14 souches de staphylocoques. Les résultats sont résumés par le tableau suivant.

C M I en γ /ml VIS-A-VIS DES STAPHYLOCOQUES

Germes	G Pénicilline	P Z T Mépicycline	P V T Pénimépicycline
S. dore Oxford	0,02	0,66 soit 0,49 Tb	0,03 soit 0,011 P 0,014 Tb
S. dore 209 PFDA	0,03	0,2 soit 0,15 Tb	0,05 soit 0,018 P 0,023 Tb
S. Londres	0,07	1,25 soit 0,94 Tb	0,07 soit 0,026 P 0,03 Tb
S. doré 209 P	0,003	0,6 soit 0,45 Tb	0,015 soit 0,0056 P 0,007 Tb
Staphylo "F"	0,15	1,25 soit 0,94 Tb	0,15 soit 0,056 P 0,07 Tb
S. Issoudun	0,46	0,62 soit 0,46 Tb	0,23 soit 0,086 P 0,10 Tb
Staphylo "B"	0,30	0,62 soit 0,46 Tb	0,62 soit 0,22 P 0,28 Tb
S. Itouchène	0,03	0,0015 soit 0,0011 Tb	0,0015 soit 0,0005 P 0,0007 Tb
S. doré silver 2 résistant à 6 γ /ml	6	0,16 soit 0,12 Tb	0,16 soit 0,059 P 0,074 Tb
S. Anno résistant à 20 γ/ml	20	10 soit 7,56 Tb	10 soit 3,74 P 4,73 Tb
Staphylo "A" résistant à 32	32	Résistant	16 soit 5,98 P 7,56 Tb
Staphylo doré résistant à 62	62	0,25 soit 0,18756	0,25 soit 0,099 P 0,115 Tb
Staphylo doré résistant à 60	60	0,48 soit 0,36 Tb	0,48 soit 0,18 P 0,22 Tb
S. Passien	Résistant	1,25 soit 0,94 Tb	1,25 soit 0,46 P 0,59 Tb

Tb = Tétracycline base P = Phénoxyméthylpénicilline

Staphylocoques pénicillino sensibles

Staphylocoques pénicillino resistants

Pour 5 de ces souches de staphylocoques, la pénimépicycline a montré une activité bactériostatique nettement supérieure à celle des 2 antibiotiques constitutifs pris séparément.

Ce sont le S. Londres
le S. "F"
le S. Issoudun
le S. "A"
le S. Silver 2

Sur les 9 autres souches, l'antibiotique étudié, semble à priori n'avoir qu'une action bactériostatique voisine de celle de ses composants.

En fait lorsqu'on compare les taux bactériostatiques des antibiotiques agissant seuls et les taux de ces mêmes antibiotiques associés chimiquement sous forme de pénimépicycline (ou P.V.T.), on constate que 8 souches sur 9, la même bactériostase est obtenue avec des taux moindres d'antibiotique lorsque cet antibiotique est complexé sous forme de P.V.T.

Vis-à-vis d'une seule souche, le staphylo 209 P, le taux de l'antibiotique agissant au sein de P.V.T. a du être supérieur au taux de l'antibiotique expérimenté seul.

Dans l'ensemble donc : gain d'activité bactériostatique des antibiotiques sous forme complexée P.V.T. La forte proportion des gains permet d'éliminer l'interprétation selon laquelle ces gains ne seraient qu'apparents, dus simplement au fait que les gammes sériées de dilutions de l'antibiotique auraient des taux trop distants les uns des autres pour apprécier de façon très précise les taux exacts d'antibiotique donnant la bactériostase.

Enfin, l'étude comparée de l'association simple pénicilline + mépicycline (gammes en carré) et de la pénimépicycline a montré que la pénimépicycline avait une activité bactériostatique plus favorable que celle de l'association.

Lorsque l'association paraissait "antagoniste", le P.V.T. semblait "indifférent" (i - e il agissait aussi bien que ses antibiotiques constitutifs).
Exemple : staphylocoque 209 P, graphique nº 7.

Lorsque l'association semblait "indifférente", le P.V.T. avait alors des activités supérieures à celles de ses constituants.
Exemple : staphylocoque Londres, graphique nº 8

Monsieur le Professeur JADIN (13), de son côté a bien montré l'action synergique de la phénoxyméthylpénicilline et de la mépicycline, jumelées en une seule molécule sous forme de pénimépicycline.

Il a déterminé la C.M.I. de la pénimépicycline vis à vis de 9 souches de staphylocoques résistants à la pénicilline V. Puis il a calculé les C.M.I. de la phénoxyméthylpénicilline et de la mépicycline utilisées sous forme de pénimépicycline pour les comparer à celles de ces 2 antibiotiques utilisés séparément.

Voici un tableau groupant les résultats obtenus.

CONCENTRATIONS MINIMA INHIBITRICES EN µg/ml

Germes	P.	Mépicycline	Pénimépicycline
Staphylo 56 Lv 2	25	25 soit 18 Tb	0,15 soit 0,05 P 0,06 Tb
Staphylo 63 Lv 9	25	25 soit 18 Tb	6,25 soit 2,12 P 2,52 Tb
Staphylo 64 Lv 10	100	25 soit 18 Tb	6,25 soit 2,12 P 2,52 Tb
Staphylo 144 Bia	6,25	25 soit 18 Tb	1,5 soit 0,5 P 0,6 Tb
Staphylo 142 Dre	17,5	25 soit 18 Tb	1,5 soit 0,5 P 0,6 Tb
Staphylo 132 crachats	25	3,1 soit 2,17 Tb	0,3 soit 0,10 P 0,13 Tb
Staphylo 131 Prov. 22	100	25 soit 18 Tb	6,25 soit 2,12 P 2,52 Tb
Staphylo 158 Pin	100	0,78 soit 0,59 Tb	1,25 soit 0,42 P 0,5 Tb
Staphylo 160 For	100	25 soit 18 Tb	12,5 soit 4,25 P 5,04 Tb
P = Phénoxyméthylpénicilline		Tb = Tétracycline base	

La technique employée était là encore, celle des dilutions successives
- bouillon: Brain Heart Infusion Difco

- Ensemencement: 1 goutte de bouillon d'une culture âgée de 24 heures, diluée 100 fois en eau bi-distillée. La lecture des résultats est faite après 24 heures d'étuve à 37º.

On voit que les 9 souches de staphylocoques résistants à des doses de pénicilline V comprises entre 6,25 et 100 µg/ml sont inhibées par des doses de pénimépicycline allant de 0,15 à 12,5 µg/ml, tandis que les doses inhibitrices de mépicycline s'échelonnent entre 0,78 et 25 µg/ml.

Alors que la C.M.I. de la phénoxyméthylpénicilline utilisée seule va de 6,25 à 100 µg/ml, elle n'est plus que de 0,05 à 4,25 µg/ml lorsque la phénoxyméthylpénicilline est conjuguée à la mépicycline sous forme de pénimépicycline.

De même, la C.M.I. de la mépicycline utilisée seule va de 0,59 à 18 µg/ml, et seulement de 0,06 à 5,04 µg/ml lorsque la mépicycline est conjuguée.

Même vis-à-vis des souches les plus résistantes, la synergie est évidente.

b) Vis-à-vis des germes autres que les staphylocoques.

Les travaux de Monsieur ARCHINET montrent que sur 19 souches étudiées, la pénimépicycline ou P.V.T. ne semble pas présenter d'action nettement favorable, i - e, supérieure à celle de ses antibiotiques constitutifs, expérimentés seuls, et pourrait être considérée, à première vue comme une association indifférente. Mais là encore on constate, lors de l'examen des taux des antibiotiques constituants, que vis-à-vis de 16 souches sur 19, le P.V.T. exerce une action bactériostatique avec des taux d'antibiotiques moindres que les taux des antibiotiques étudiés isolement. On assiste donc, de nouveau à un gain d'activité bactériostatique.

Le tableau suivant objective ces données.

C M I GERMES DIVERS, STAPHYLO EXCEPTES (γ par ml)

Germes	Péni. G	P Z T Mépicycline	P V T Pénimépicycline
Strepto viridans	0,05	0,40 soit 0,30 Tb	0,08 soit 0,031 P 0,037 Tb
Strepto hémolytique A	0,02	0,40 soit 0,30 Tb	0,03 soit 0,011 P 0,014 Tb
Strepto Rex	0,0015	0,07 soit 0,056 Tb	0,007 soit 0,0026 P 0,0033 Tb
Strepto Boyer	0,007	1,25 soit 0,94 Tb	0,015 soit 0,0056 P 0,0070 Tb
Strepto Scarlatine	0,0015	2,5 soit 1,89 Tb	0,007 soit 0,0026 P 0,0033 Tb
Entéro Hémolytique	0,30	2,5 soit 1,89 Tb	0,6 soit 0,22 P 0,28 Tb
Entéro cheib	1,25	5 soit 3,78 Tb	1,25 soit 0,46 P 0,57 Tb
Diplococcus Pneumoniae	0,03	0,45 soit 0,33 Tb	0,05 soit 0,018 P 0,023 Tb
Neisseria Gonorrhoe	0,01	0,3 soit 0,22 Tb	0,01 soit 0,0037 P 0,0045 Tb
Neisseria Catarrhalis	5	10 soit 7,56 Tb	10 soit 3,74 P 4,73 Tb
Bacillus Subtilis	0,08	1 soit 0,75 Tb	0,13 soit 0,048 P 0,06 Tb
Bacillus subtilis Pénicillino résis.	100	0,24 soit 0,18 Tb	0,24 soit 0,088 P 0,11 Tb
E. Coli O	Résistant	0,65 soit 0,49 Tb	1 soit 0,37 P 0,46 Tb
E. Coli 12	Résistant	0,4 soit 0,3 Tb	0,38 soit 0,14 P 0,17 Tb
E. Coli N	Résistant	0,2 soit 0,15 Tb	0,25 soit 0,095 P 0,115 Tb
E. Coli O 111	Résistant	0,95 soit 0,70 Tb	0,95 soit 0,34 P 0,43 Tb
Proteus morganii	Résistant	5 soit 3,78 Tb	5 soit 1,87 P 2,36 Tb
Pyocyanique Mestre	Résistant	10 soit 7,56 Tb	10 soit 3,74 P 4,73 Tb
Bacille d'Eberth	5	5 soit 3,78 Tb	10 soit 3,74 P 4,73 Tb

C'est à une conclusion semblable : indifférence et même antagonisme à première vue, mais potentialisation des effets, action renforcée, si l'on tient compte de la composition de PVT (37 % de pénicilline V, 63 % de mépicycline soit 47,43 % de tétracycline base) qu'ont abouti les travaux de Monsieur le Professeur JADIN dont les résultats sont consignés ci-après.

CONCENTRATIONS MINIMA INHIBITRICES µg/ml

Germes	Ph P	Mépicycline	Pénimépicycline
Escherichia Coli Br 1	100	6,25 soit 4,73 Tb	1,55 soit 0,73 Tb
" " Br 2	100	1,55 soit 1,18 Tb	1,55 soit 0,73 Tb
" " Dacy	100	3,1 soit 2,34 Tb	6,25 soit 2,96 Tb
" " 055 B.5	100	3,1 soit 2,34 Tb	6,25 soit 2,96 Tb
Proteus vulgaris	100	1,5 soit 1,18 Tb	0,31 soit 0,14 Tb
Pseudomonas aerugino sa 1315/103	25	25 soit 18,92 Tb	6,2 soit 2,9 Tb
" " 1315/104	25	12,5 soit 9,46 Tb	6,2 soit 2,9 Tb
Salmonella typhi 46-57	25	0,7 soit 0,52 Tb	0,7 soit 0,33 Tb
" " 1352-57	100	1,5 soit 1,18 Tb	1,5 soit 0,73 Tb
" " 359-57	100	1,5 soit 1,18 Tb	0,7 soit 0,33 Tb
" " Mayumbe	100	0,7 soit 0,52 Tb	0,7 soit 0,33 Tb
Shigella Flexneri 5b 1558	100	25 soit 18,92 Tb	25 soit 11,85 Tb
Klebsiella pneumoniae 1211	100	3,1 soit 2,34 Tb	3,1 soit 1,4 Tb
" 1291	100	6,2 soit 4,73 Tb	3,1 soit 2,9 Tb
" 1228	12,5	0,78 soit 1;18 Tb	1,55 soit 0,33 Tb
Streptocoque Hémolytique A.Prov 1	0,026	1,2 soit 0,90 Tb	0,07 soit 0,015 P 0,033 Tb
" Prov 2	0,0026	0,6 soit 0,45 Tb	0,007 soit 0,0015 P 0,0033 Tb
" Prov 3	0,0026	1,2 soit 0,90 Tb	0,007 soit 0,0015 P 0,0033 Tb
" Prov 4	0,0026	1,2 soit 0,90 Tb	0,007 soit 0,0015 P 0,0033 Tb

2º - POUVOIR BACTERICIDE DE LA PENIMEPICYCLINE

On l'étudie en déterminant les concentrations bactéricides 100 % vis-à-vis des différents germes.

a) Vis-à-vis des staphylocoques

L'étude faite par Monsieur ARCHINET a porté sur 7 souches de staphylocoques dont une résistante à la pénicilline G.

Les résultats obtenus sont les suivants :

CONCENTRATION BACTERICIDE 100 % SUR LES STAPHYLOCOQUES EN γ /ml

Germes	Pénicilline G	P Z T Mépicycline	P V T Pénimépicycline
Staphylo Londres	5	10 soit 7,56 Tb	1,5 soit 0,46 P 0,94 Tb
Staphylo 209 P	0,03	2,5 soit 1,89 Tb	0,15 soit 0,056 P 0,07 Tb
Staphylo "F"	1,25	2,5 soit 1,89 Tb	0,6 soit 0,22 P 0,28 Tb
S. Issoudun	0,62	2,5 soit 1,89 Tb	0,93 soit 0,34 P 0,43 Tb
Staphylo "B"	1,25	2,5 soit 1,89 Tb	2,5 soit 0,93 P 1,18 Tb
S. Itouchène	0,15	0,003 soit 0,0022Tb	0,003 soit 0,0010 P 0,0014 Tb
S. Passien	résistant	15 soit 11,34 Tb	20 soit 7,48 P 9,46 Tb

Le PVT a montré une activité bactéricide nettement supérieure à celle de ses constituants sur 2 souches, staphylo Londres et staphylo "F".

Sur les autres souches, sauf le staphylo 209 P, PVT a montré régulièrement des gains d'activité bactéricide.

b) Vis-à-vis des germes autres que les staphylocoques

Sur 9 souches étudiées par Monsieur ARCHINET, si on ne note pas d'action nettement favorable, on constate pour la plupart d'entre elles, un gain d'activité bactéricide des antibiotiques lorsqu'ils sont complexés sous forme de pénimépicycline, ainsi que le montre le tableau suivant :

CONCENTRATIONS BACTERICIDES 100 % VIS A VIS D'UN CERTAIN NOMBRE DE GERMES, STAPHYLO EXCEPTES (γ par ml)

Germes	Peni G	P Z T Mépicycline	P V T Pénimépicycline
Strepto Boyer	0,015	10 soit 7,56 Tb	0,07 soit 0,026 P 0,033 Tb
Strepto scarlatine	0,003	10 soit 7,56 Tb	0,007 soit 0,0026 P 0,0033 Tb
Strepto Rex	0,030	0,15 soit 0,113 Tb	0,015 soit 0,0056 P 0,007 Tb
Entéro hémolytique	5	10 soit 7,56 Tb	10 soit 3,74 P 6,26 Tb
Entéro Cheib	5	15 soit 11,34 Tb	15 soit 5,61 P 7,09 Tb
Neisseria Catarrhalis	10	10 soit 7,56 Tb	10 soit 3,74 P 4,73 Tb
E. Coli O 111	R	5 soit 3,78 Tb	5 soit 1,87 P 2,36 Tb
Proteus Morganii	R	10 soit 7,56 Tb	10 soit 3,74 P 4,73 Tb
Eberth	10	20 soit 15,12 Tb	20 soit 7,48 P 8,74 Tb

Dans aucun cas, il n'a été observé d'antagonisme.

B - In vivo

1º - Chez l'animal

Monsieur R. MARCY a comparé les effets de la pénimépicycline (PVT) et de chacun de ses antibiotiques constitutifs, mépicycline (PZT) et phénoxyméthylpénicilline sur l'infection expérimentale aigue de la souris blanche par un staphylocoque pénicillino résistant.

Cent souris albinos sont réparties en 5 lots de 20, 4 lots sont infectés par une souche de staphylocoque doré pathogène résistant à 100 U/ml de pénicilline, le 5ème lot ne subit aucune inoculation.

Dix minutes après l'inoculation de la souche infectante, les animaux des 4 lots sont traités comme suit :

- le lot nº 1 reçoit de la pénimépicycline à la dose de 1,5 mg/kg par voie intrapéritonéale (soit 900 U de phénoxyméthylpénicilline)
- le lot nº 2 reçoit de la mépicycline également à la dose de 1,5 mg/kg
- le lot nº 3 reçoit 1000 UI/kg de phénoxyméthylpénicilline
- le lot nº 4 ne reçoit aucun antibiotique.

On note ensuite la mortalité survenue dans les 5 lots au cours des 48 heures qui suivent.

Les résultats sont reportés sur le graphique nº 9.

La phénoxyméthylpénicilline seule, n'a à la dose utilisée aucune action protectrice (du fait de la résistance du germe à l'antibiotique).

La mépicycline seule protège 50 % des animaux, la pénimépicycline elle, en protège 65 %.

Le taux de survivance plus élevé, obtenu par la pénimépicycline est en accord avec les faits observés in vitro, et montre là encore une nette supériorité de l'activité antibactérienne de PVT sur celle de ses antibiotiques constitutifs.

2º - Chez l'homme

L'étude des C.M.I. d'un antibiotique fournit sur son activité antimicrobienne des renseignements qui ne sont valables qu'in vitro.

Le pouvoir antimicrobien d'un antibiotique in vivo dépend non seulement de ses C.M.I. vis-à-vis des différents germes, mais encore des taux hématiques atteints par cet antibiotique, (c'est-à-dire de la facilité avec laquelle il diffuse dans le sang).

Pour qu'un antibiotique exerce in vivo une action bactériostatique sur un germe, il faut, en effet, que son taux sanguin soit au moins égal à sa C.M.I. vis-à-vis de ce germe. C'est pourquoi il est intéressant de considérer le pouvoir bactériostatique du sérum (P.B.S.) qui est le rapport entre le taux hématique moyen (T.H.M.) et la concentration minima inhibitrice exprimés en µg/ml.

$$P.B.S. = \frac{\text{T.H.M. en } \mu g/ml}{\text{C.M.I. en } \mu g/ml}$$

Le P.B.S. vis-à-vis d'un germe donné sera égal à 1, lorsque l'antibiotique sera présent dans le serum à une concentration égale à sa C.M.I.

Plus le P.B.S. est élevé, plus la marge de sécurité d'un antibiotique est bonne.

Nous avons comparé (graphiques nos 10-11-12) le P.B.S. après pénimépicycline, après pénicilline et après tétracycline, vis-à-vis d'un certain nombre de germes. Le taux hématique moyen que nous avons retenu est celui qui est obtenu avec les doses thérapeutiques usuelles. La pénimépicycline (750 mg per os ou 500 mg en IM, toutes les 12 heures) donne, nous l'avons vu, un taux de croisière de 4µg/ml.

D'après les travaux de Monsieur WELCH (14), et de Monsieur HERREL (15-16), la tétracyclinémie moyenne au cours d'un traitement par l'oxytétracycline à la dose de 2 g par jour en 4 prises est de 2 µg/ml. Un traitement par la pénicilline (2 millions d'unités par jour) donne un taux sanguin moyen de 1,5 µg/ml.

Le P.B.S. après pénimépicycline sera donc égal à $\frac{4}{CMI}$, le P.B.S. après tétracycline à $\frac{2}{CMI}$, après pénicilline à $\frac{1,5}{CMI}$.

L'étude de ces graphiques montre bien les progrès que représente la pénimépicycline tant par rapport aux pénicillines que par rapport aux tétracyclines.

Dans le sang d'un malade infecté par un streptocoque hémolytique A, traité par la pénimépicycline, il y a 133 fois plus d'antibiotique qu'il ne serait nécessaire pour en inhiber la croissance. Les chiffres correspondants, si le malade était traité par la pénicilline ou la tétracycline sont respectivement 75 et 5.

Vis-à-vis d'un germe rebelle comme le proteus, le P.B.S. après pénimépicycline est de 13, alors que celui de la tétracycline n'est que de 1,2.

Il existe donc une large marge de sécurité lors d'une antibiothérapie par la pénimépicycline.

La pénimépicycline, nous venons de le voir, a une nette action bactériostatique in vivo. A-t-elle également une action bactéricide ?

Si nous nous reportons aux résultats des travaux de Monsieur ARCHINET sur la bactéricidie, nous voyons que la pénimépicycline est bactéricide in vivo sur les cocci puisque sa concentration bactéricide 100 % vis-à-vis de ces germes est inférieure au taux hématique moyen (4 µg/ml). Le chlorhydrate de tétracycline n'exerce une action bactéricide qu'à des concentrations supérieures à son taux hématique moyen (2 µg/ml).

CONCENTRATION BACTERICIDE 100 % en µg/ml

Germes	Pénimépicycline	Tétracycline
Staphylo Londres	1,25	10
Staphylo Issoudun	0,93	2,5
Streptocoque Boyer	0,07	10
Strepto Scarlatine	0,007	10

ACTION DE LA PENIMEPICYCLINE SUR LE TOXOPLASME, LES RICKETTSIES ET LES SPIROCHETES

Monsieur le Professeur JADIN (13) et Monsieur le Professeur FRANCOIS ont étudié l'action de la pénimépicycline sur la toxoplasmose expérimentale de la souris.

Les souris sont inoculées avec des doses de 0,2 ml, contenant 1/25ème de broyat de cerveau de souris malade. Puis elles reçoivent de 2 à 5 mg de pénimépicycline en injection sous-cutanée chaque jour pendant 7 à 9 jours. On constate une prolongation de la survie des animaux traités par rapport à des témoins, d'autant plus longue que la dose de pénimépicycline est plus élevée et le traitement prolongé plus longtemps.

Messieurs GIROUD et CAPPONI (21) ont étudié l'action protectrice de la pénimépicycline sur des lots de souris inoculées soit par voie nasale avec la souche WI 13 de Rickettsia Prowazaki, soit par voie intra-péritonéale avec la souche D. L6 de Rickettsia Tsutsugamushi.

Dix souris inoculées avec R. Prowazeki reçoivent pendant les 4 premiers jours 0,66 mg de pénimépicycline par voie sous-cutanée : les 10 animaux meurent en 2 à 14 jours, tandis que les témoins non protégés par la pénimépicycline meurent en 2 à 5 jours. Dans les frottis, on met en évidence moins d'éléments rickettsiens et des formes en dégénérescence beaucoup plus grosses, ce qui fait apparaître l'action indubitable du médicament.

Huit souris inoculées avec R. Tsutsugamushi reçoivent 0,33 mg de pénimépicycline par voie sous-cutanée pendant les 3 premiers jours.

Huit souris sur 8 meurent entre 16 et 17 jours (les 8 souris témoins entre 11 et 15 jours).

Un autre lot de souris reçoit 0,66 mg par voie sous-cutanée pendant les 4 premiers jours. Dix souris sur 10 meurent entre 15 et 19 jours (les 10 souris témoins entre le 8ème et le 13ème jour). On constate au niveau du péritoine une diminution du nombre des rickettsies chez les animaux traités.

La pénimépicycline retarde donc l'évolution de la maladie expérimentale et entraîne une diminution des germes avec des modifications de forme.

Monsieur le Professeur JADIN (13) enfin a inoculé 12 souris avec Borrelia duttoni : elles présentent des spirochètes après 48 heures ; 6 souris sont traitées avec 2 mg de pénimépicycline injectée par voie sous-cutanée 2 jours de suite. Les souris traitées ne présentent plus de parasites dans les jours qui suivent alors que les souris non traitées présenteront encore des Borrelia 8 jours après.

De plus, les Borrelia ont été détruits dans le cerveau des animaux traités : le cerveau de chaque souris traitée est inoculé à 2 souris neuves et aucune des 2 ne montrera de parasites, alors que les cerveaux des animaux non traités et inoculés à des souris neuves ont entraîné des infections massives.

Cette expérience permet donc de conclure que la pénimépicycline peut supprimer les Borrelia Sanguicoles, mais aussi celles qui persistent dans les centres nerveux. Monsieur le Professeur JADIN conclut : "cette expérience nous autorise à préciser l'utilité de la pénimépicycline dans le traitement de toutes les spirochétoses, aussi bien les Borrelioses, que le Pian, la syphilis et les leptospiroses".

MECANISME D'ACTION DE LA PENIMEPICYCLINE

1º - Synergie des constituants

Fragilisation des germes par la Mépicycline

Ces deux points ont été précisés par Monsieur le Professeur GERMAIN (17) après étude de l'activité antibactérienne de la pénimépicycline.

La méthode utilisée a été celle de dilutions en milieu liquide et recherche de la plus petite quantité du produit entraînant l'absence de culture, en milieu favorable, à l'étuve, à 37º pendant 20 heures, des bactéries ajoutées.

L'étude a porté sur un certain nombre de germes provenant de la collection du Laboratoire de Microbiologie de la Faculté de Pharmacie de PARIS, germes issus de cultures en milieu solide ou liquide suivant les affinités des espèces considérées.

Hémophilus pertussis nécessita l'addition de 15 % d'extrait globulaire, streptococcus pyogènes celle d'ascite.

Ces germes ont été utilisés après 20 heures de culture à 37º pour ensemencer le milieu d'essai dont la composition était la suivante :

- Peptone..... 5 g
- Extrait de levure..... 1,5 g
- Extrait de viande..... 1,5 g
- Cl Na..... 3,5 g
- Glucose..... 1 g
- Phosphate monoacide de K..... 3,68 g
- Phosphate diacide de K..... 1,32 g
- Eau q.s.p..... 1000 ml

Le pH était à 7 après stérilisation.

Des ballons de 200 ml de milieu ont été ensemencés avec 1 anse de culture solide ou 2 ml de culture liquide, âgées de 20 heures.

Après agitation, 9 ml du contenu de chaque ballon ont été mis en présence de différentes dilutions d'antibiotiques.

Les gammes de concentrations se sont échelonnées entre

0,01 et 0,5 µg/ml pour Staph. Aureus
Strepto pyogènes
Diplococcus pneumoniae

0,1 et 1,2 µg/ml pour Streptococcus foecalis
Shigella dysenteriae
Hémophilus pertussis

0,1 à 10 µg/ml pour Klebsiella pneumoniae
Escherichia coli
Proteus vulgaris
Eberthella typhosa
Bacillus subtilis

La lecture des résultats a été effectuée après 20 heures d'incubation à 37º

L'étude de l'activité de la pénimépicycline comparée à celle de ses deux constituants a donné les résultats suivants :

CONCENTRATIONS MINIMA INHIBITRICE EN µg/ml

Germes	Phénoxyméthyl-pénicilline	Mépicycline	Pénimépicycline
STAPHYLOCOQUE St. aureus Oxford	0,06	0,4 soit 0,30 Tb	0,03 soit 0,01 P 0,013 Tb
St. aureus France	résistant à 350	0,3 soit 0,22 Tb	0,5 soit 0,17 P 0,22 Tb
St. aureus 48 b	résistant à 16	0,4 soit 0,30 Tb	0,7 soit 0,24 P 0,30 Tb
St. aureus 6 b	résistant à 450	0,25 soit 0,18 Tb	0,4 soit 0,14 P 0,18 Tb
St. aureus 21 a	résistant à 350	0,3 soit 0,22 Tb	0,3 soit 0,10 P 0,13 Tb
STREPTOCOQUE Str. Hem 163	0,08	0,2 soit 0,15 Tb	0,03 soit 0,01 P 0,013 Tb
ENTEROCOQUE Str. foécalis Annick	1,2	0,3 soit 0,22 Tb	0,4 soit 0,14 P 0,17 Tb
PNEUMOCOQUE D. Pneumoniae Type	2	0,06 soit 0,04 Tb	0,03 soit 0,010 P 0,013 Tb
B. TYPHIQUE E. Typhosa Sero	10	2 soit 1,5 Tb	3 soit 1 P 1,29 Tb
COLIBACILLE E. Coli 111B4	5	1,2 soit 0,87 Tb	2 soit 0,7 P 0,86 Tb
PNEUMOBACILLE K. pneumoniae 444	10	2 soit 1,5 Tb	3 soit 1 P 1,29 Tb
B.DE LA COQUELUCHE H. pertussis ATCC nº 10 380	3	0,4 soit 0,30 Tb	0,3 soit 0,10 P 0,13 Tb
B. DE SHIGA S. Dysenteriae le Minor	1,2	0,5 soit 0,36 Tb	0,8 soit 0,27 P 0,34 Tb
B. SUBTILIS B. Subtilis nº 270	5	1 soit 0,72 Tb	2 soit 0,7 P 0,86 Tb
PROTEUS P. vulgaris	4,5	3 soit 2,17 Tb	2,5 soit 0,85 P 1,08 Tb

Ces résultats peuvent être présentés graphiquement selon le mode proposé par Monsieur Y. CHABBERT.

On calcule le rapport de l'activité de l'acide phénoxyméthylpénicilline contenu dans la pénimépicycline, à celle qu'il présente lorsqu'il est employé seul dans les mêmes conditions. On fait de même pour la tétracycline (exprimée en tétracycline base).

Si 100 % représentent la concentration minima inhibitrice de l'acide phénoxyméthylpénicillinique, ou de la tétracycline, utilisés seuls, on peut faire figurer sur un graphique l'activité de la pénimépicycline en fonction de ses 2 constituants : en abcisse figure l'acide phénoxyméthylpénicillinique et en ordonnée la tétracycline (graphique nº 13).

S'il y a simple addition d'action, le point représentatif de l'activité de la pénimépicycline se trouve sur la droite qui joint les 100 % d'activité des constituants ; si ce point est au-dessous de cette droite, il faut conclure à une action renforcée, à une synergie. S'il est au-dessus, dans le triangle opposé, c'est que l'un des constituants s'efface partiellement devant l'action de l'autre ; s'il se trouve sur le contour externe de ce triangle, c'est la preuve de l'inactivité d'un des constituants (germes résistants à l'un des antibiotiques par exemple) ; s'il est à l'extérieur du carré, il y a antagonisme.

L'examen de la figure montre que l'activité de la pénimépicycline est pour un certain nombre de germes, nettement plus importante que celle des deux constituants qui présentent donc, dans ce produit une synergie très significative. Ceci est particulièrement net pour les cocci gram +, staphylocoque Oxford, streptocoque hémolytique, pneumocoque ainsi que pour l'hémophilus pertussis, et est encore visible pour l'entérocoque, le proteus, le bacille typhique, le pneumobacille et certains staphylocoques résistants à la pénicilline (souche 21 a).

De plus, nous constatons que la concentration minima active de la fraction pénicillinique est toujours faible (elle ne dépasse pas 22,5 %) alors que la fraction tétracyclinique, elle, s'échelonne entre 0 et 100 %. Ces résultats révèlent une sensibilisation particulière des germes à l'acide phénoxyméthylpénicillinique, due à la présence de la fraction basique, tétracycline dans la molécule de la pénimépicycline.

Tout se passe comme si on assistait à une réactivation de la pénicilline par la tétracycline, comme si la mépicycline fragilisait les germes, les rendant plus vulnérables à l'action de la phénoxyméthylpénicilline.

2º - Action antipénicillinasique de la mépicycline

L'activité de la pénimépicycline vis-à-vis des staphylocoques pénicillino-résistants (secréteurs de pénicillinase) a été expliquée par les auteurs italiens.

a) Action anti-staphylococcique comparée de la pénimépicycline, de sa fraction tétracyclinique (mépicycline) et de la phénoxyméthylpénicilline.

Messieurs GRADNIK et FERRERO (18) ont mesuré à l'appareil de Warburg les quantités d'oxygène consommées par une culture de staphylocoques dorés pénicillino-résistants mis en présence de différentes fractions antibiotiques : pénimépicycline, fraction tétracyclinique de celle-ci (mépicycline), phénoxyméthylpénicilline.

Les quantités d'oxygène consommées (mesurées en mm^3 par 30 minutes) sont proportionnelles au nombre de germes survivant à l'action des antibiotiques utilisés. On pratique simultanément des numérations des germes survivants. Les résultats obtenus sont exprimés dans les graphiques nº 14 et 15 et les tableaux suivants :

CONSOMMATION D'OXYGENE

Temps	O_2 utilisé (en mm^3)			
	Contrôles	Phénoxyméthyl pénicilline	Mépicycline	Pénimépicycline
Début	13	13	13	13
1h. après adjonction antibiotique	54	48	35	29
2h. après adjonction antibiotique	222	174	40	30,8
3h. après adjonction antibiotique	460	450	49	38,1

CROISSANCE MICROBIENNE

	Log. du nombre de staphylocoques /ml de milieu			
	Contrôles	Phénoxyméthyl-pénicilline	Mépicycline	Pénimépicycline
Début	6,58	6,58	6,58	6,58
1h. après adjonction antibiotique	7,4	5,9	6,8	6,32
2h. après adjonction antibiotique	7,16	6,9	6,8	5,95
3h. après adjonction antibiotique	8,24	8,16	6,8	5,4

On voit que l'activité respiratoire des staphylocoques pénicillino-résistants traités par la phénoxyméthylpénicilline est à peine inférieure à celle des témoins. Le nombre des micro-organismes vivants existant dans la suspension bactérienne traités par la phénoxyméthylpénicilline demeure identique à celui de la suspension témoin.

L'activité respiratoire des staphylocoques traités par la pénimépicycline est nettement inférieure à celle des staphylocoques traités par la mépicycline (PZT) seule. L'étude du nombre des micro-organismes survivants montre que la pénimépicycline exerce une nette action bactéricide (le nombre de staphylocoques tend vers 0) alors que la mépicycline exerce seulement une action bactériostatique (le nombre de staphylocoques demeure constant).

Les mêmes expériences ont été reprises et des résultats semblables obtenus avec des staphylocoques à la fois pénicillino et tétracyclino-résistants.

L'expérience a été faite vis-à-vis de 3 germes de collection producteurs de pénicillinase. Dans les 3 cas, on a observé qu'alors que la phénoxyméthylpénicilline et la fraction tétracyclinique de la pénimépicycline influencent peu la consommation d'oxygène par rapport au témoin, la pénimépicycline la réduit rapidement à 0, ce qui correspond à une action bactéricide du type pénicillinique. (graphique nº 16)

Pour confirmer la complète inactivité de la pénicilline, l'action bactériostatique de la mépicycline et la nette action bactéricide de la pénimépicycline sur les staphylocoques producteurs de pénicillinase, ces mêmes auteurs (22) ont examiné au microscope électronique des cultures de staphylocoques non traitées, traitées avec de la phénoxyméthylpénicilline, avec de la mépicycline, avec de la pénimépicycline.

La morphologie des staphylocoques traités par la phénoxyméthylpénicilline est la même que celle des témoins.

Pour les staphylocoques traités par la mépicycline, on observe : l'absence de division du germe, la présence de formes géantes, avec coarctation du cytoplasme, caractéristiques de la bactériostase.

Les staphylocoques traités par la pénimépicycline présentent des signes de lyre, témoins d'une action bactéricide.

b) Action de la mépicycline sur la production de pénicillinase

Messieurs GRADNIK et FERRERO ont procédé à des repiquages en séries de staphylocoques dorés résistants dans les milieux contenant des concentrations sub-inhibitrices de mépicycline. A la concentration choisie de 0,4 µg/ml, la mépicycline après 24 heures de contact n'exerce pas d'activité bactériostatique.

Ces auteurs ont pratiqué 11 repiquages successifs à 24 heures d'intervalle. Aux 6ème et 11ème repiquages, on fit une numération des cellules microbiennes et on mesura l'activité pénicillinasique en la rapportant au nombre de cellules existant dans la suspension. On mesura avant et après l'épreuve la sensibilité du staphylocoque à la pénicilline.

Le tableau suivant rapporte les résultats obtenus.

ACTIVITE EN PENICILLINASE PAR CELLULE

	Au début de l'expérience	Après le 6ème repiquage	Après le 11ème repiquage
Bouillon témoin	2×10^{-5}	2×10^{-6}	2×10^{-6}
Bouillon +0,48 µg/ml de mépicycline	2×10^{-5}	6×10^{-6}	6×10^{-8}
Remarque - La légère baisse d'activité pénicillinasique des staphylocoques repiqués hors de la présence de la mépicycline montre un discret affaiblissement spontané de leur activité pénicillinasique.			

On voit qu'au fur et à mesure des repiquages, la souche de staphylocoques perd son pouvoir de fabriquer de la pénicillinase. Messieurs GRADNIK et FERRERO ont vérifié qu'après 11 repiquages, cette souche qui n'était sensible qu'à 100 µg/ml de pénicilline, était devenue sensible à 5 µg/ml de pénicilline.

Ainsi apparaît-il que la mépicycline modifie l'équipement enzymatique du germe et réduit son pouvoir de secréter de la pénicillinase, et cela même quand il s'agit de staphylocoques résistant à l'action bactériostatique de la tétracycline et pour des doses de tétracycline mises en jeu qui ne sont pas inhibitrices.

c) Action antagoniste directe de la mépicycline (PZT) vis-à-vis de la pénicillinase.

L'expérience suivante a été réalisée par Messieurs GRADNIK et FERRERO (19).

Un bouillon de culture de staphylocoques dorés producteurs de pénicillinase, âgé de 18 heures, est centrifugé. Le liquide surnageant contient la pénicillinase. A plusieurs prélèvements de même volume de cette "solution de pénicillinase", on ajoute des quantités croissantes de mépicycline de 0,1 à 500 µg/ml, puis des quantités croissantes de phénoxyméthylpénicilline. Ainsi sont en présence la pénicillinase, son inhibiteur éventuel : la mépicycline et la pénicilline.

Les solutions préparées sont maintenues 1 heure à l'étuve, temps nécessaire pour que s'exerce l'action lytique de la pénicillinase. Après 1 heure, la phénoxyméthylpénicilline restante est dosée.

Les résultats sont donnés en pourcentage de la pénicilline détruite par rapport aux quantités de pénicilline existant dans le tube témoin, dans lequel l'inhibiteur n'a pas été ajouté. On voit que plus ont été fortes les quantités de mépicycline ajoutées aux solutions de pénicillinase, plus sont élevées les quantités de pénicilline épargnées par la pénicillinase.

L'action anti-pénicillinasique de la mépicycline apparaît donc proportionnelle à la dose de la mépicycline mise en jeu. (graphique nº 17)

Cette action anti-pénicillinasique a été retrouvée pour d'autres germes producteurs de pénicillinase comme certaines souches de colibacilles.

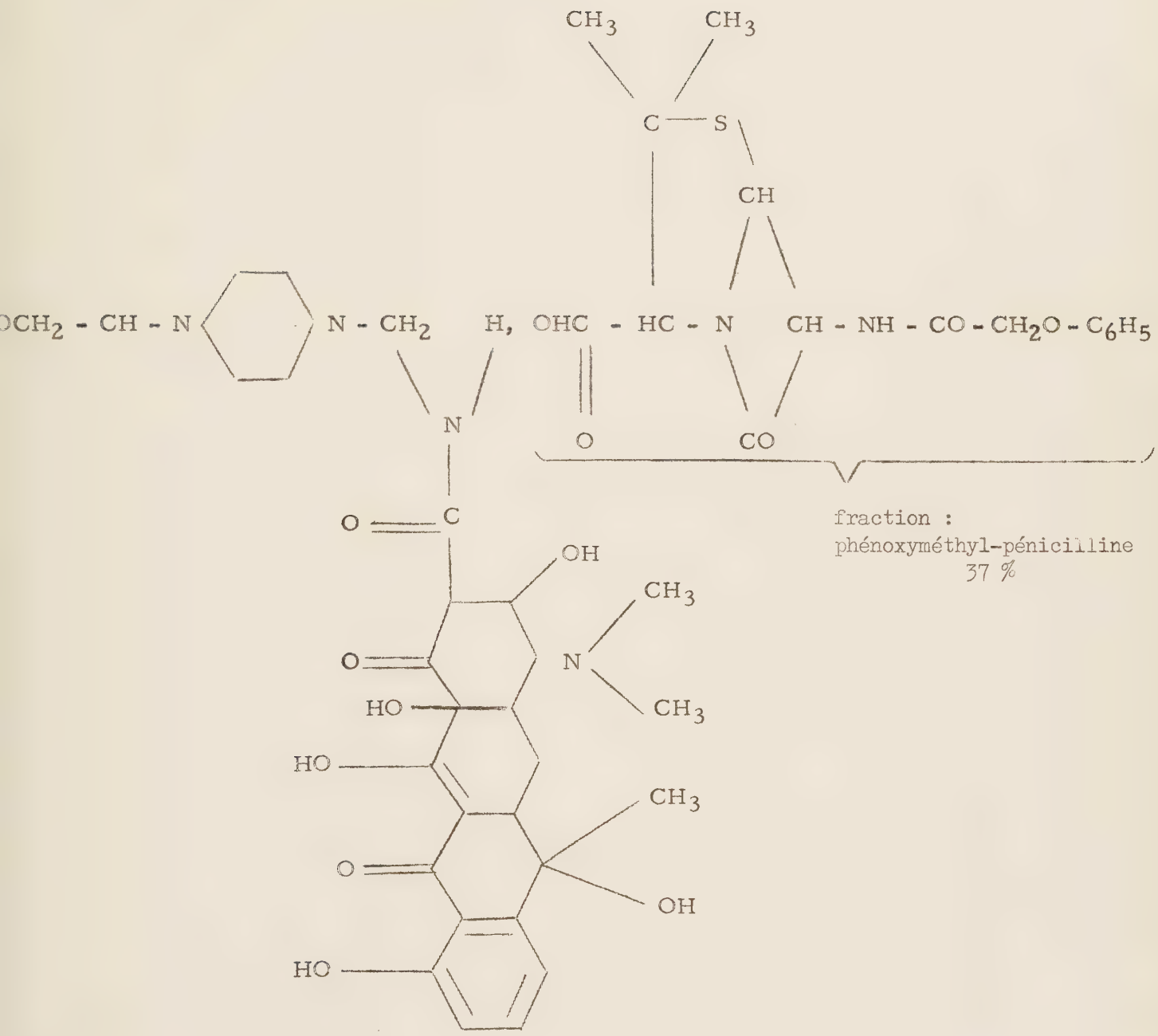
Messieurs FERRERO et GRADNIK (20) ont mesuré au manomètre de Warburg les consommations d'oxygène de plusieurs souches de colibacilles cultivés en présence de pénimépicycline et de ses 2 fractions : mépicycline et phénoxyméthylpénicilline.

Alors que la consommation d'oxygène des colibacilles mis en présence de phénoxyméthylpénicilline est identique à celle des témoins, ce qui confirme bien l'inactivité habituelle de cet antibiotique vis-à-vis d'Escherichia Coli, le métabolisme de certains coli (en particulier souches K 46, K 24, K 61) est beaucoup plus ralenti par le jumelage mépicycline-phénoxyméthylpénicilline (pénimépicycline), que par la seule fraction tétracyclinique de la molécule (mépicycline).

Cette expérience autorise à admettre que la mépicycline inhibe la pénicillinase endo-cellulaire du colibacille, ce qui permet à la fraction phénoxyméthylpénicillinique de retrouver son activité.

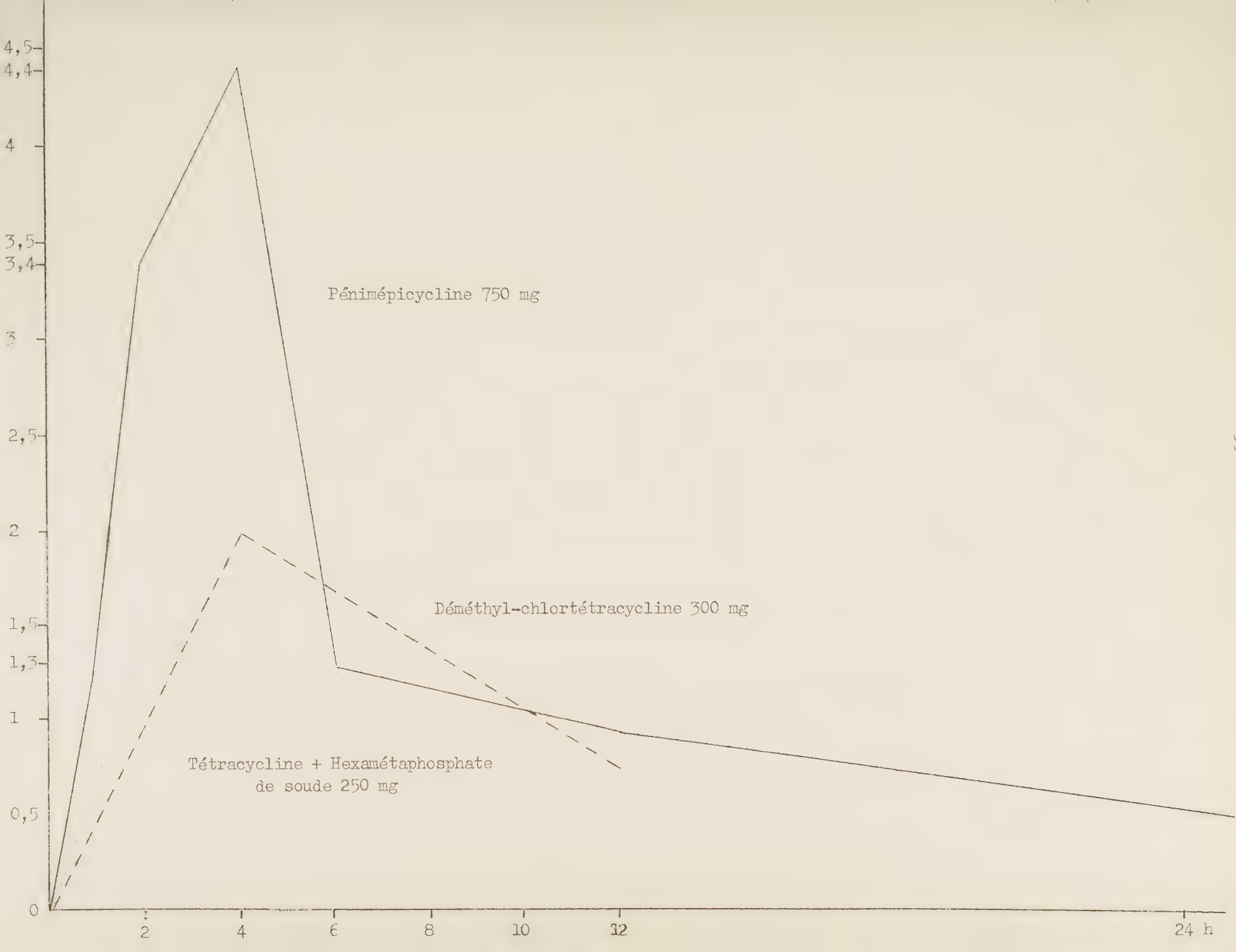
Le graphique nº 18 exprime les résultats observés en ce qui concerne le colibacille K 46.

Graphique nº 1

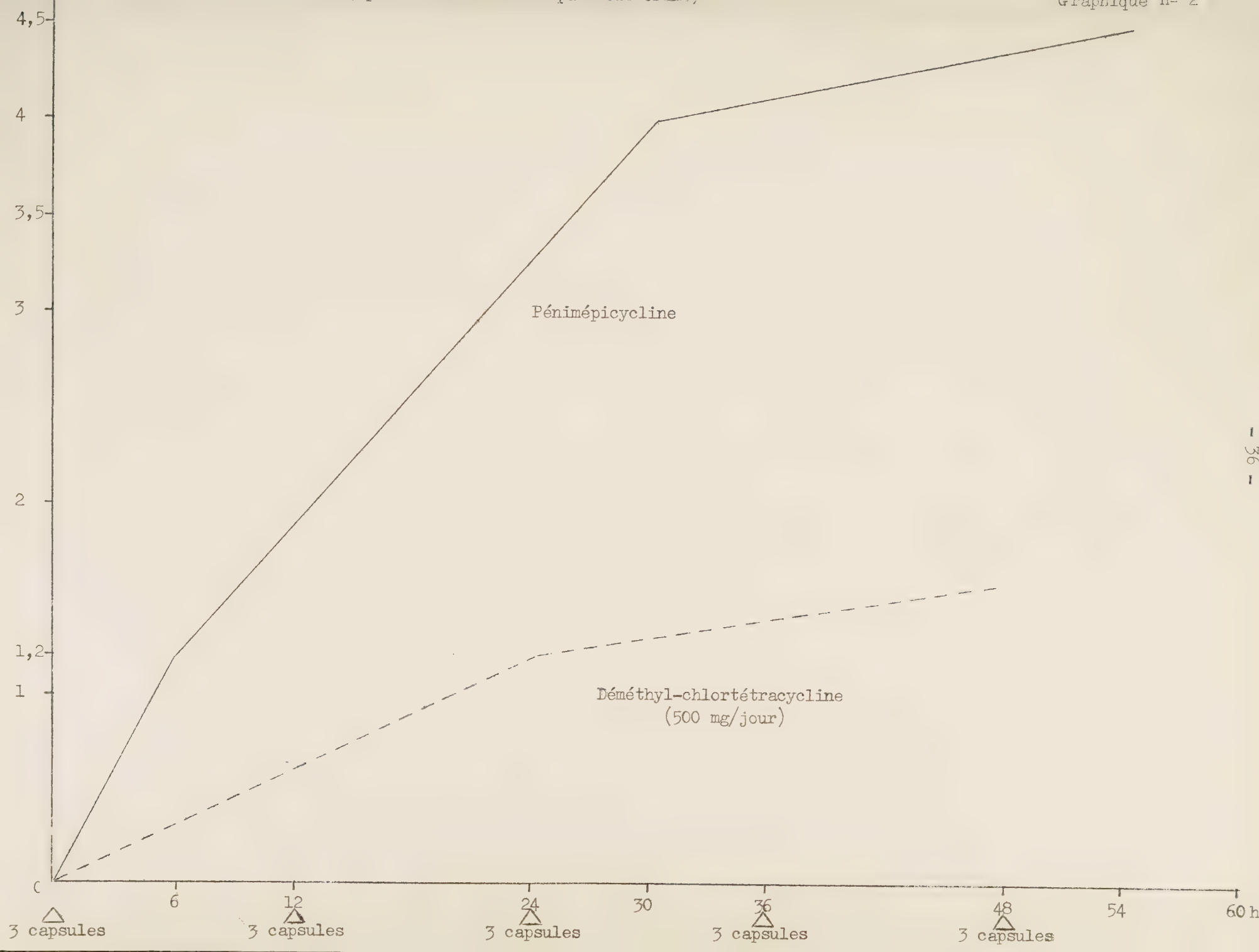


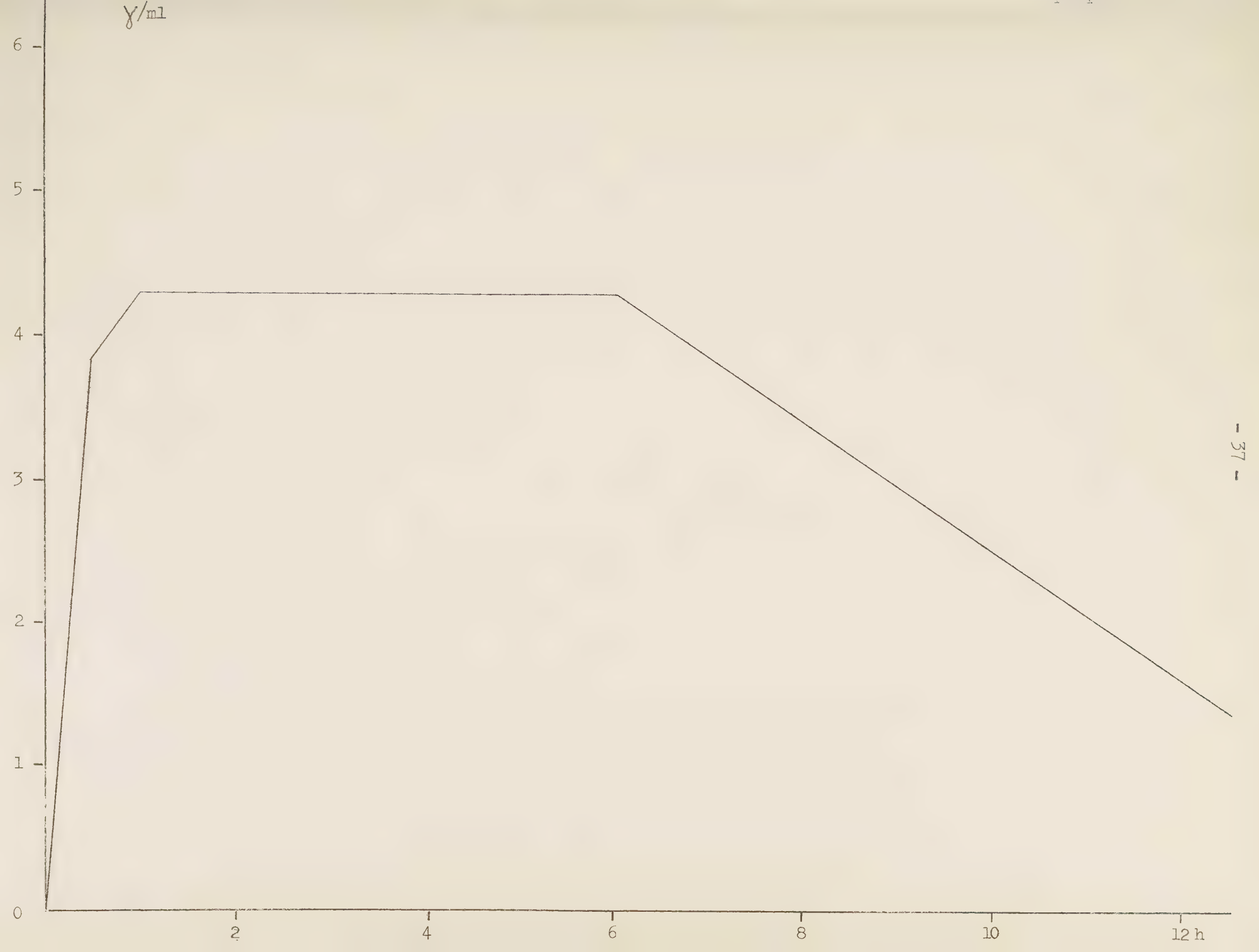
fraction :
phénoxyméthyl-pénicilline
37 %

fraction : 4' (hydroxyméthyl)-diéthylène-diamino-méthyl-tétracycline
(dénomination simplifiée : mépicycline)
63 %

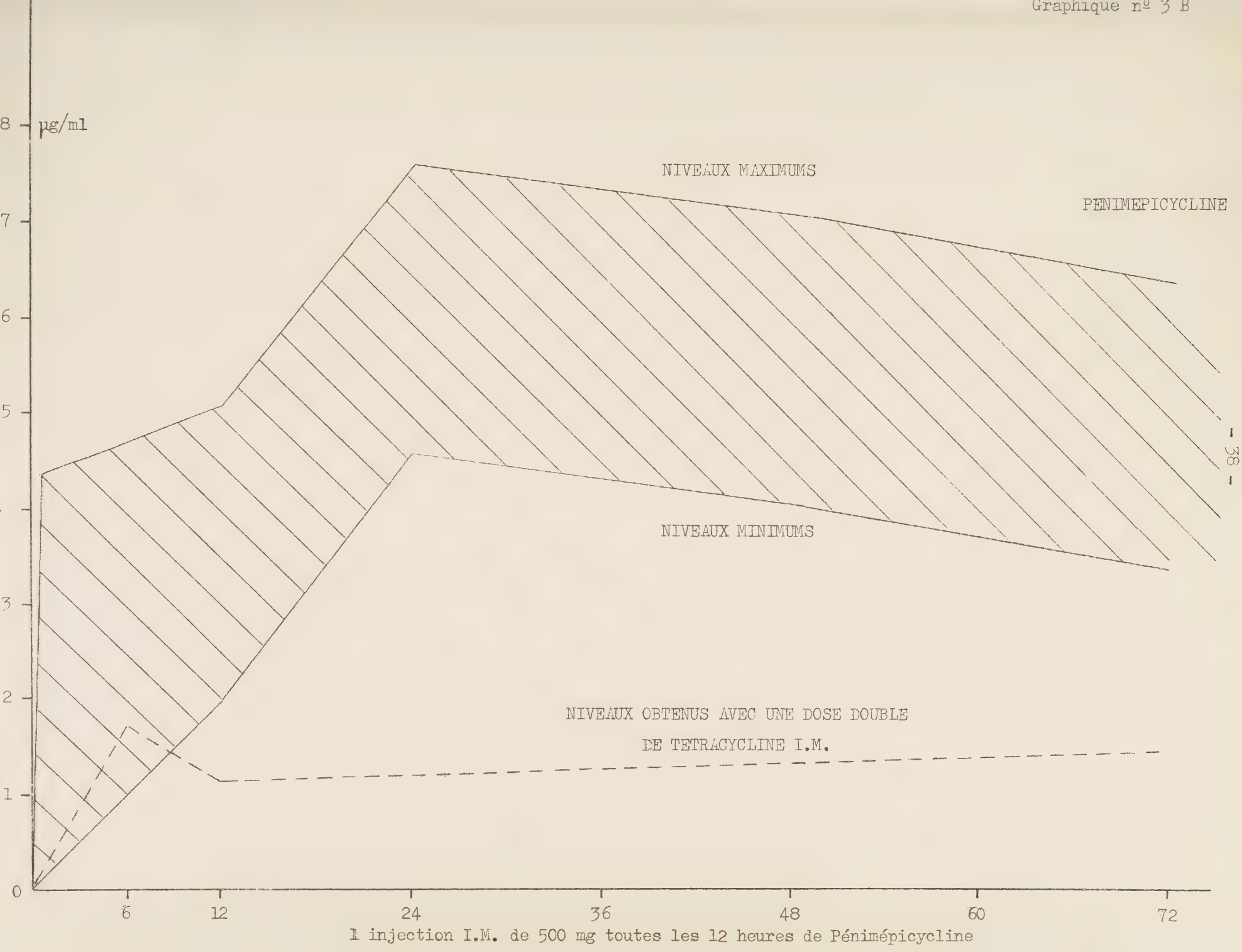

4,5
4,4
4
3,5
3,4
3
2,5
2
1,5
1,3
1
0,5
0
Pénimépicycline 750 mg
Déméthyl-chlortétracycline 300 mg
Tétracycline + Hexamétaphosphate de soude 250 mg
2
4
6
8
10
12
24 h

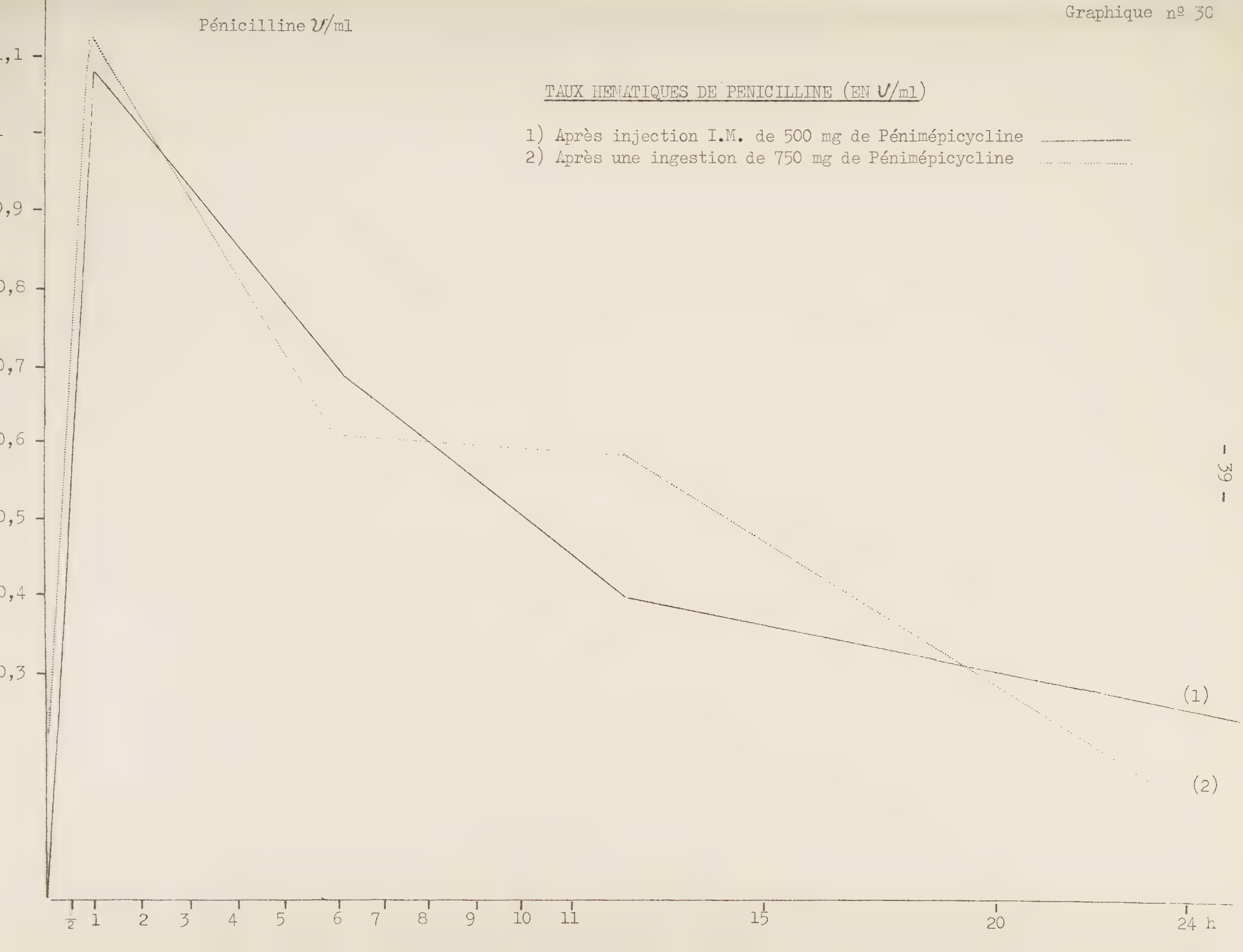
Graphique n° 2




γ/ml
6
5
4
3
2
1
0
2
4
6
8
10
12 h

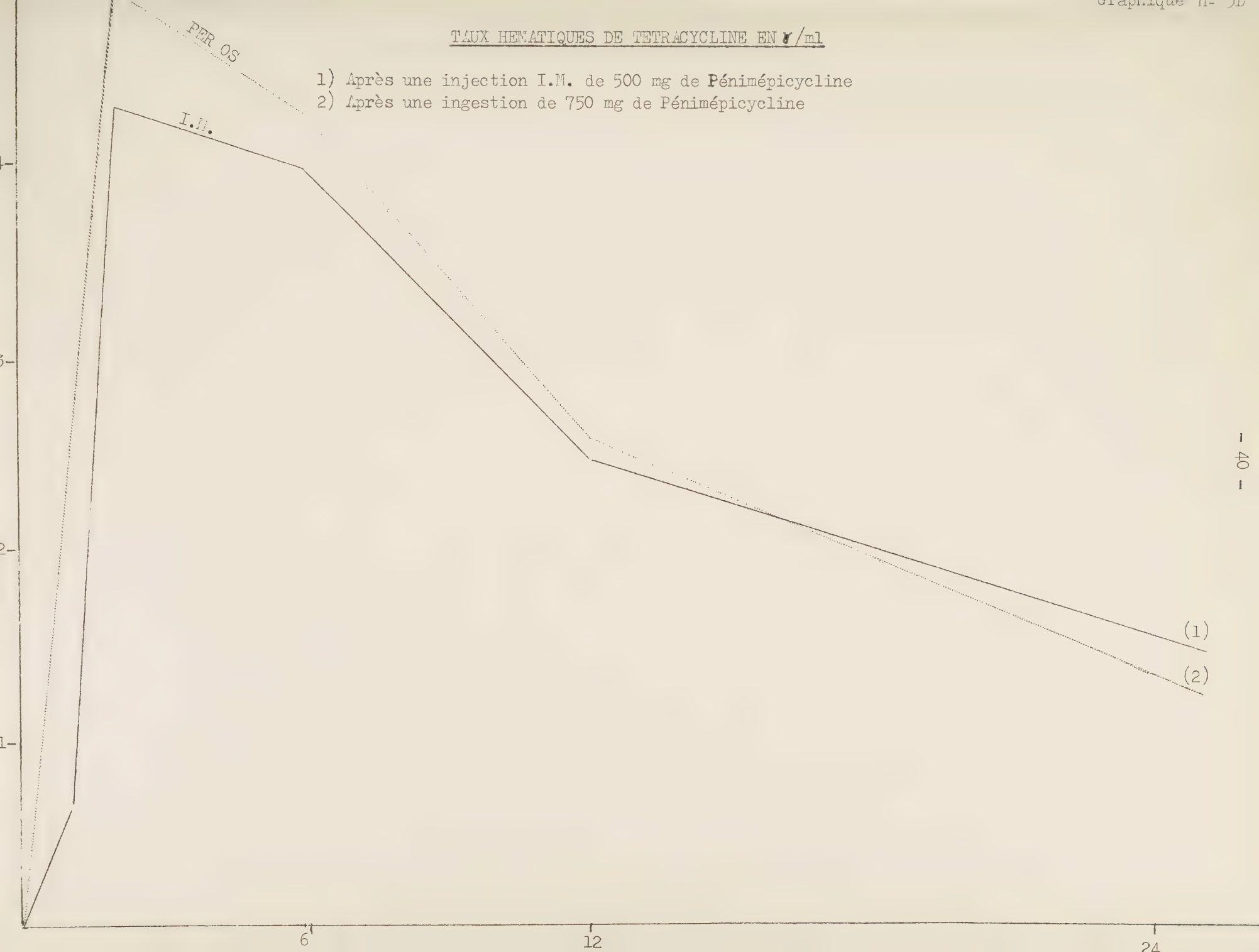
Graphique nº 3 B




Pénicilline U/ml
TAUX HEMATIQUES DE PENICILLINE (EN U/ml)
1) Après injection I.M. de 500 mg de Pénimépicycline
2) Après une ingestion de 750 mg de Pénimépicycline
1,1
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
(1)
(2)
½ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 15 20 24 h

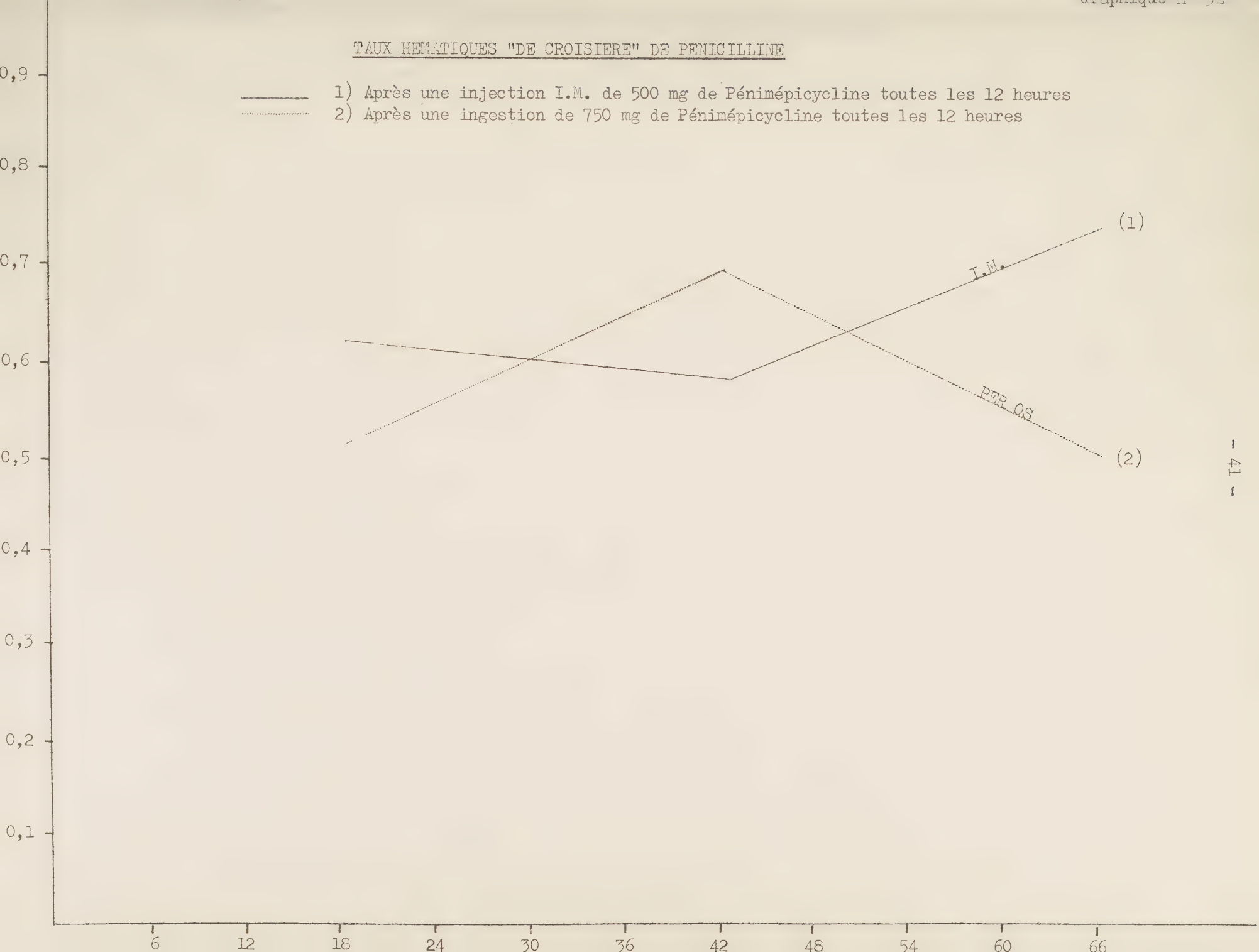
TAUX HEMATIQUES DE TETRACYCLINE EN γ/ml

1) Après une injection I.M. de 500 mg de Pénimépicycline
2) Après une ingestion de 750 mg de Pénimépicycline



TAUX HEMATIQUES "DE CROISIERE" DE PENICILLINE

1) Après une injection I.M. de 500 mg de Pénimépicycline toutes les 12 heures
2) Après une ingestion de 750 mg de Pénimépicycline toutes les 12 heures

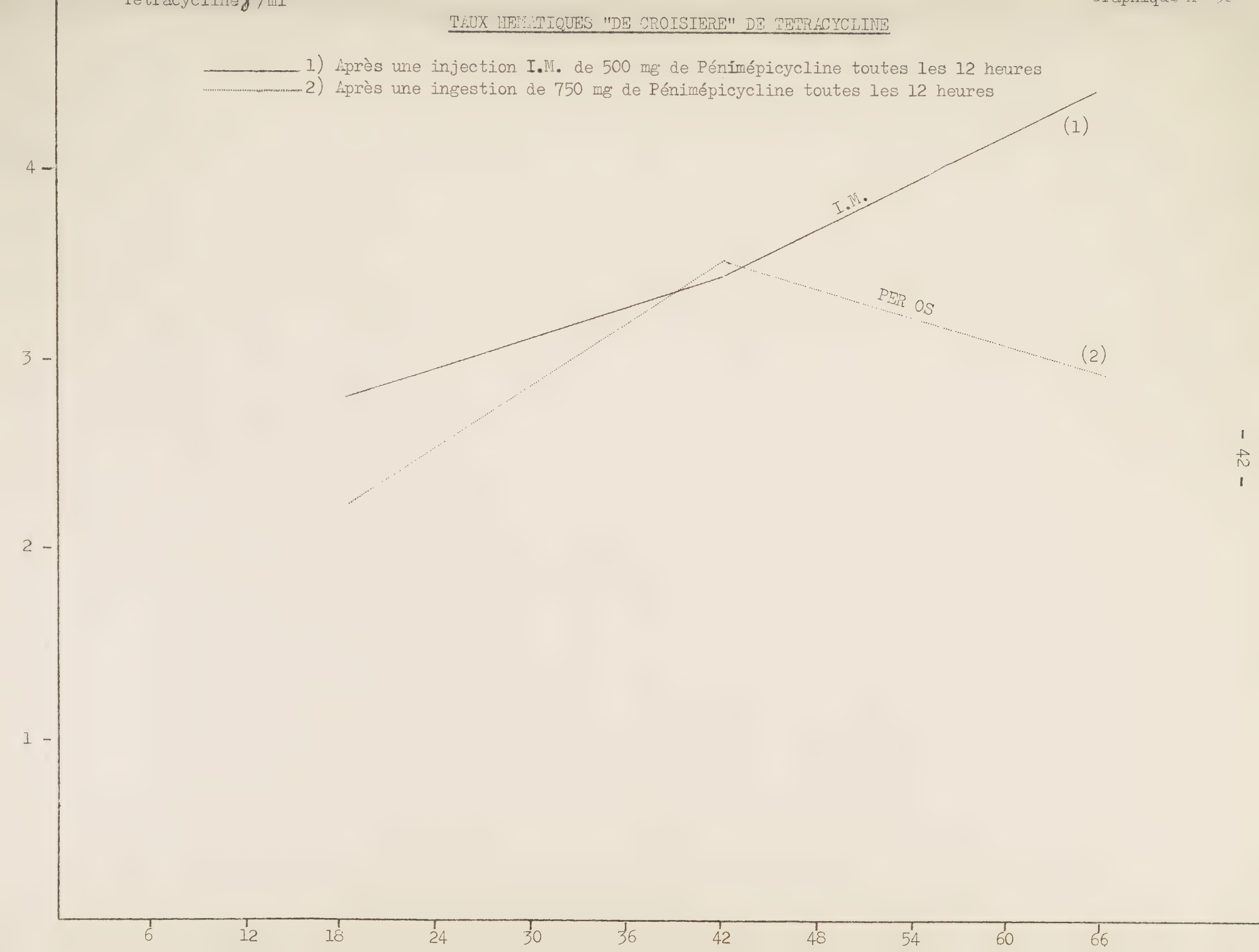


Tétracycline γ / ml

Graphique n° 9

TAUX HEMATIQUES "DE CROISIERE" DE TETRACYCLINE

1) Après une injection I.M. de 500 mg de Pénimépicycline toutes les 12 heures
2) Après une ingestion de 750 mg de Pénimépicycline toutes les 12 heures



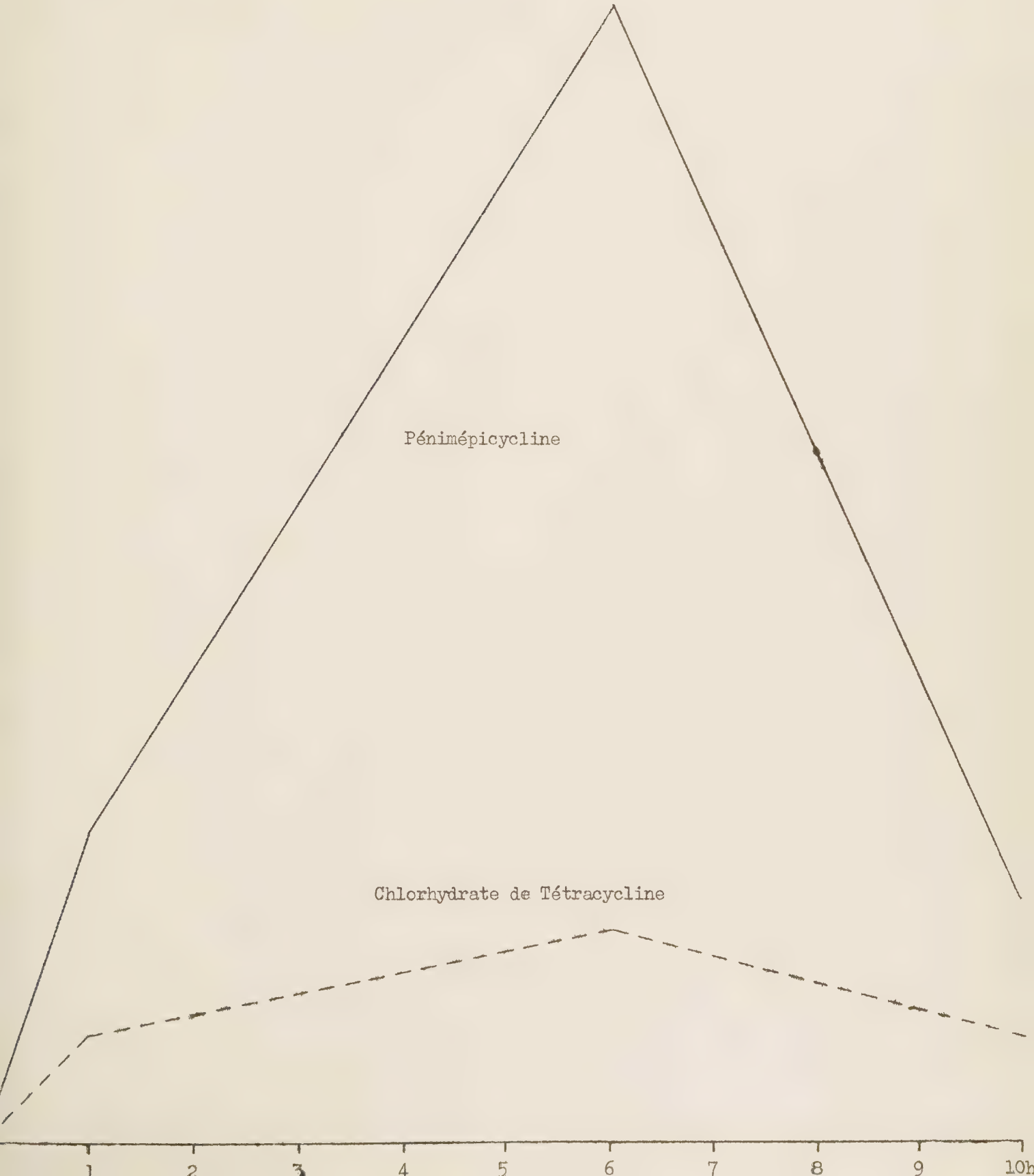
graphique n° 4

NIVEAUX TISSULAIRES

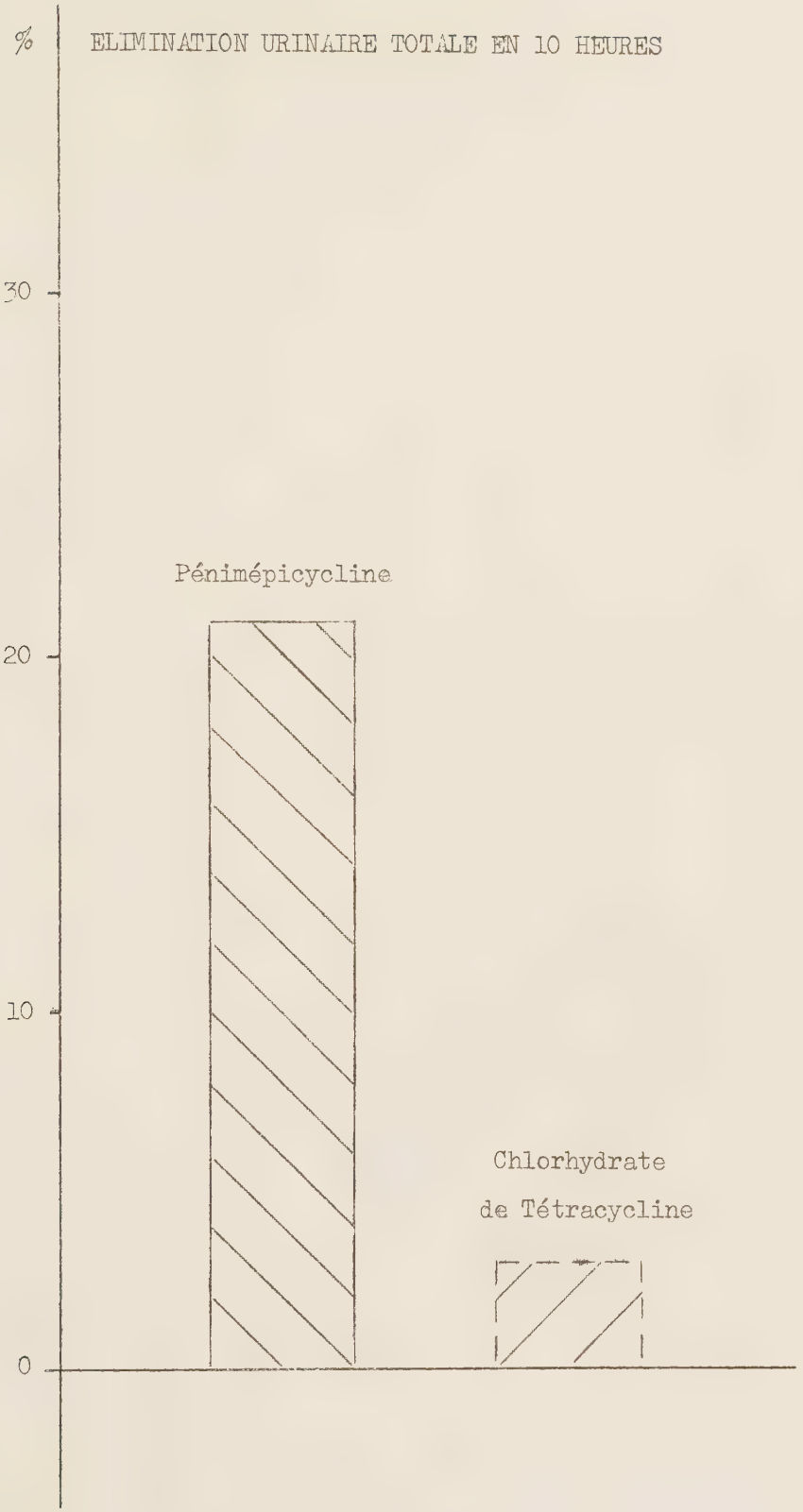
/ml d'urine

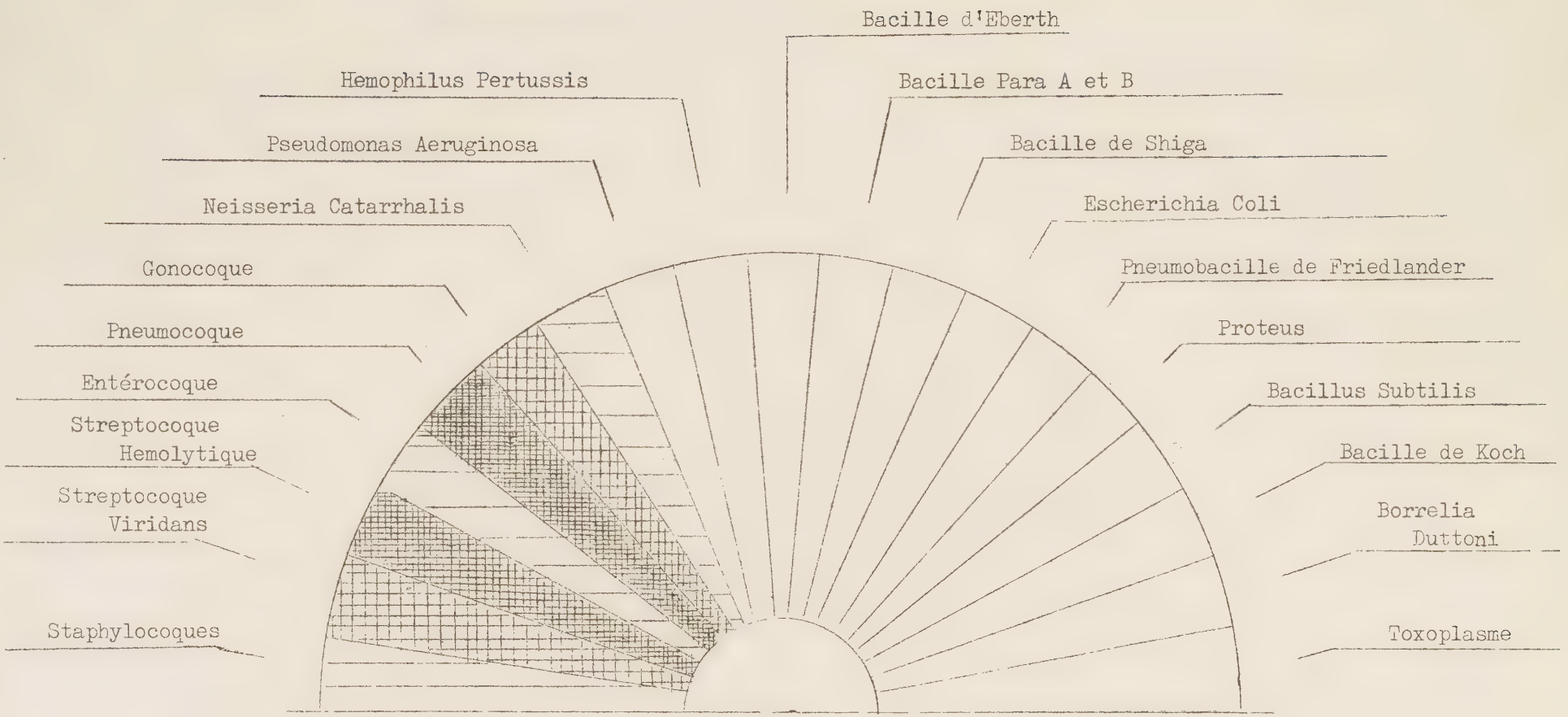
Graphique nº 5 A

ELIMINATION URINAIRE

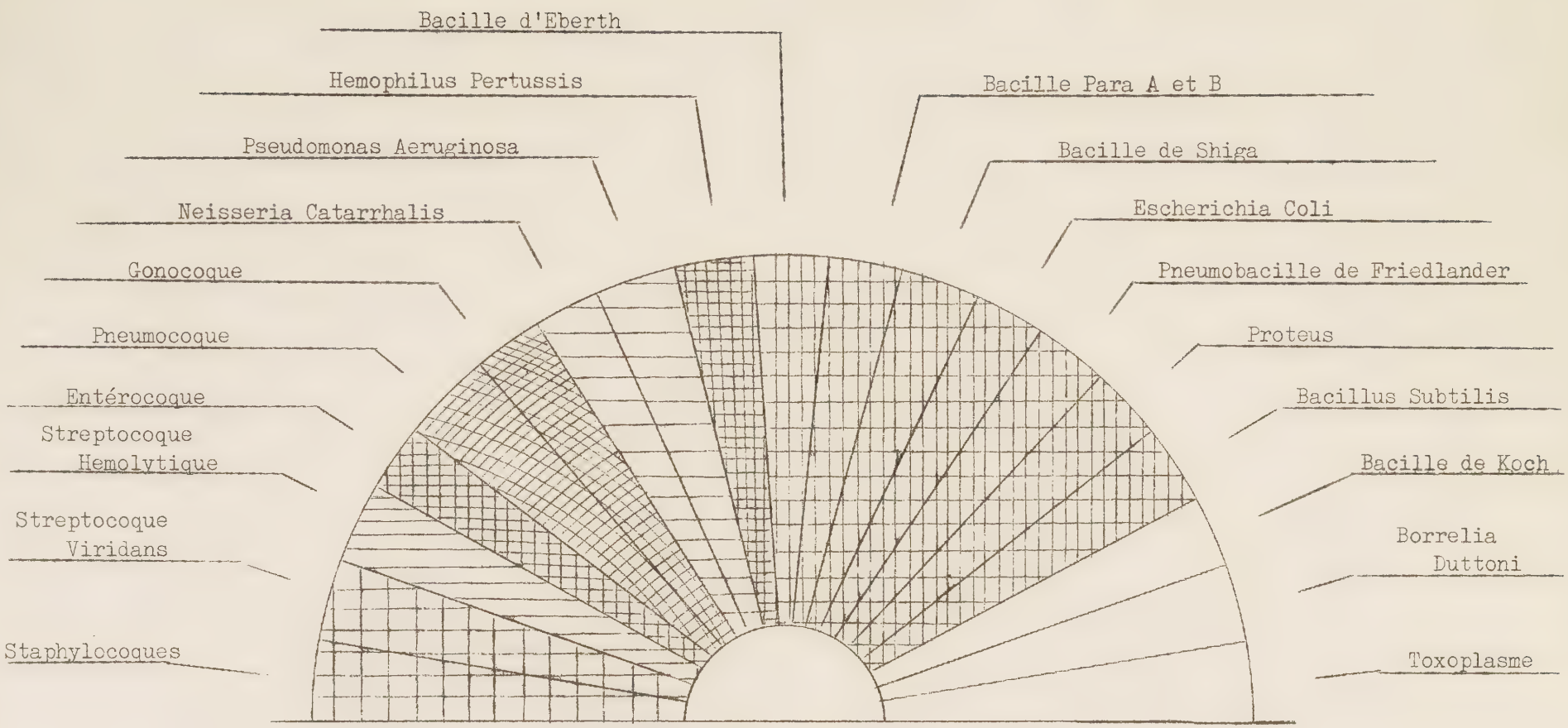


Graphique nº 5 B

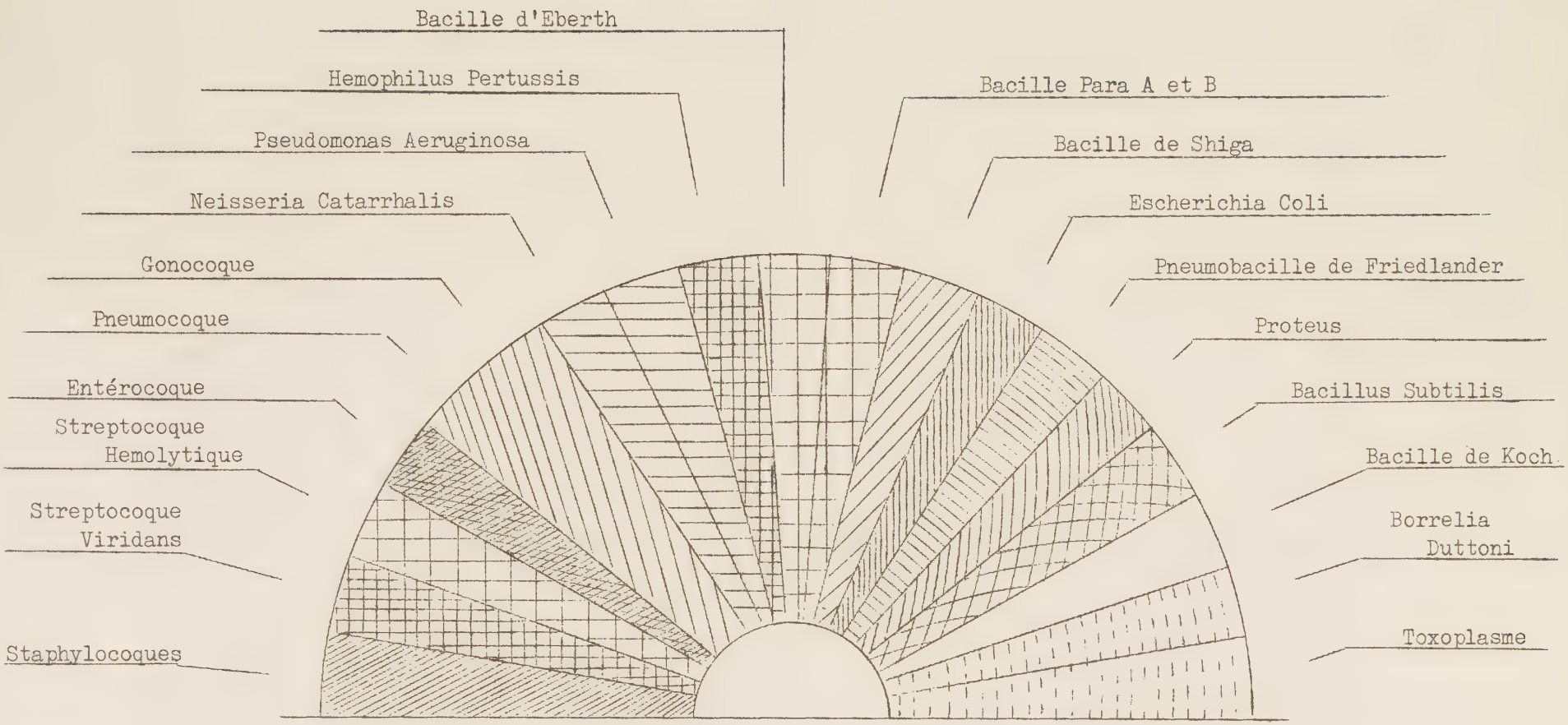




SPECTRE DE LA PENICILLINE



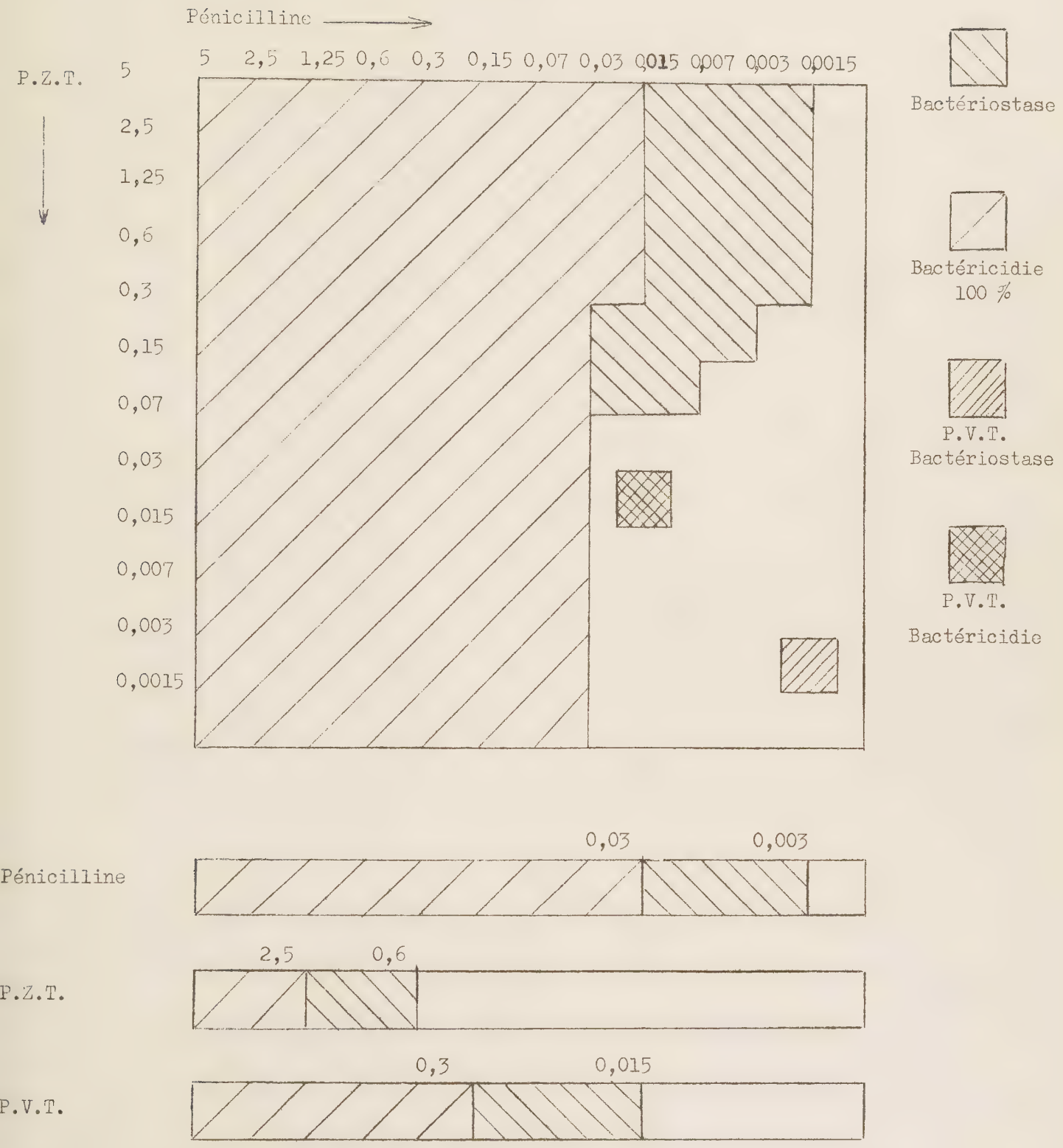
SPECTRE DE LA TETRACYCLINE



SPECTRE DE LA PENIMEPICYCLINE

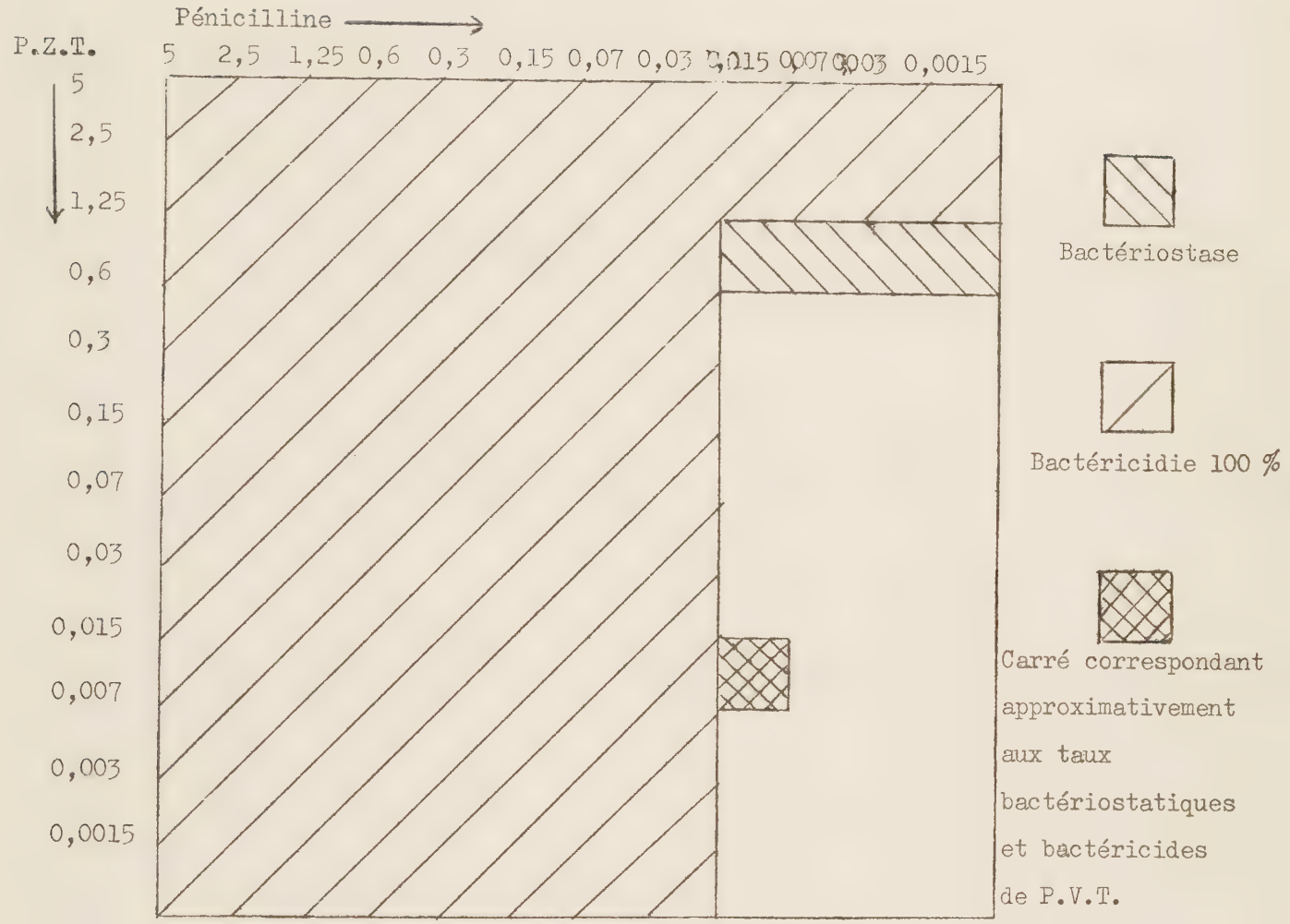
Graphique nº 7

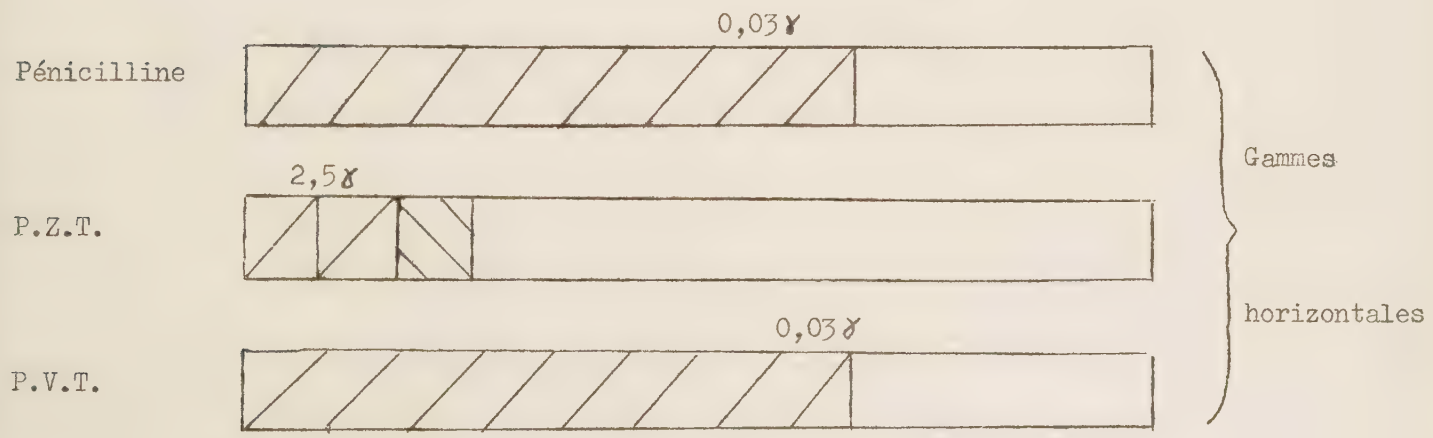
STAPHYLOCOQUE 209 P.

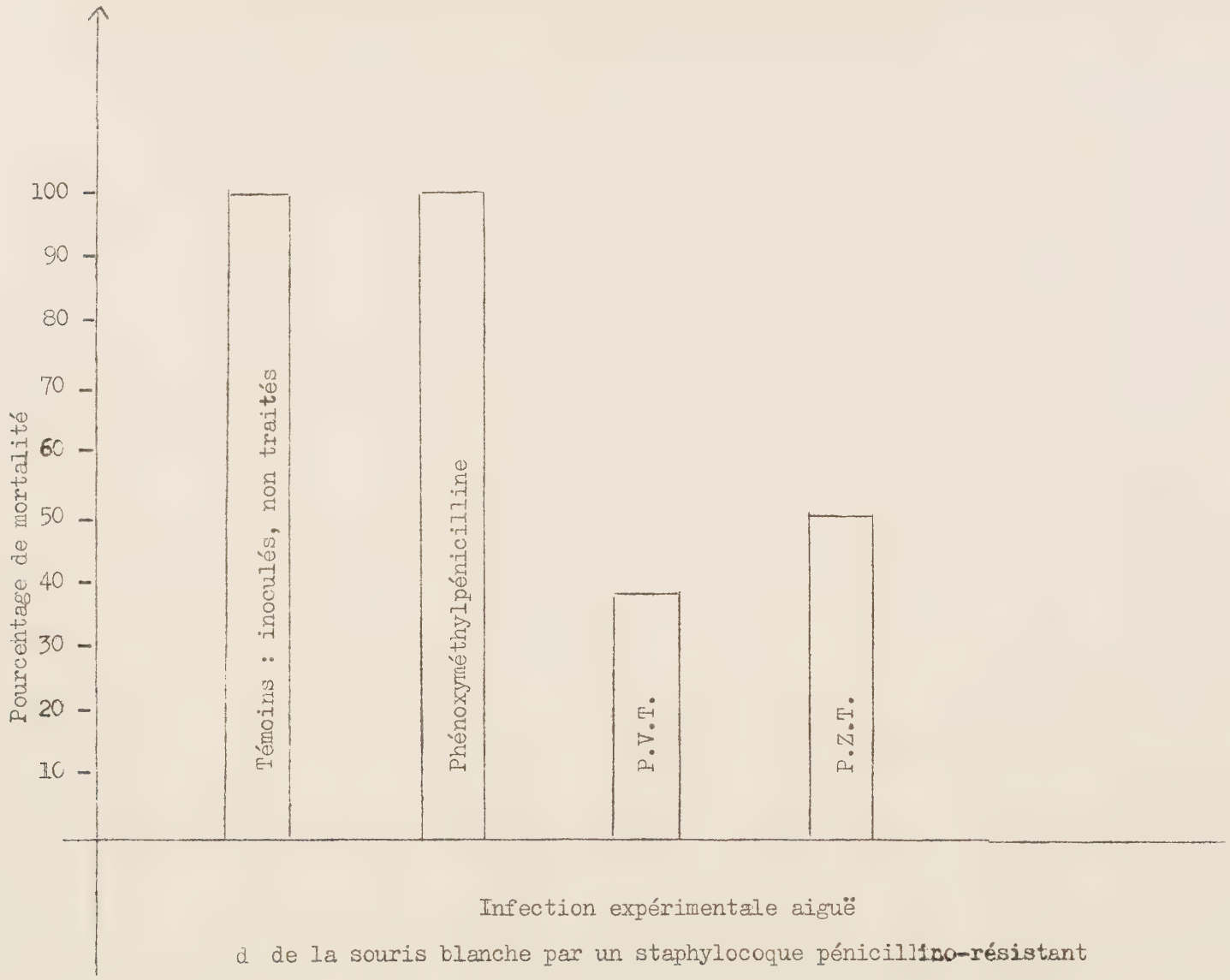


Graphique nº 8

STAPHYLOCOQUE LONDRES







Infection expérimentale aiguë

d de la souris blanche par un staphylocoque pénicillino-résistant

Graphique nº 10

POUVOIR BACTERIOSTATIQUE DU SERUM

1– 3– 5– 10– 50– 100– 130– 400–

Pénimépicycline

Tétracycline

Staphylo. Oxford

Staphylo. doré 209 PF. DA

Staphylo. Londres

Staphylo. Franco

Staphylo. Aureus

Streptocoque Viridans

Streptocoque hémolytique A

Entérocoque Foecalis Annick

Entérocoque Cheib

Pneumocoque

Gonocoque

Graphique nº 11

POUVOIR BACTERIOSTATIQUE DU SERUM

Pénimépicycline

Tétracycline

5 10 15 20

E. Coli 12

E. Coli N

Escherichia Coli III

Klebsiella Pneumoniae 1211

Klebsiella Pneumoniae 1291

Proteus Vulgaris (1)

Proteus vulgaris (2)

Pseudomonas aeruginosa
1315/103

Bacillus subtilis

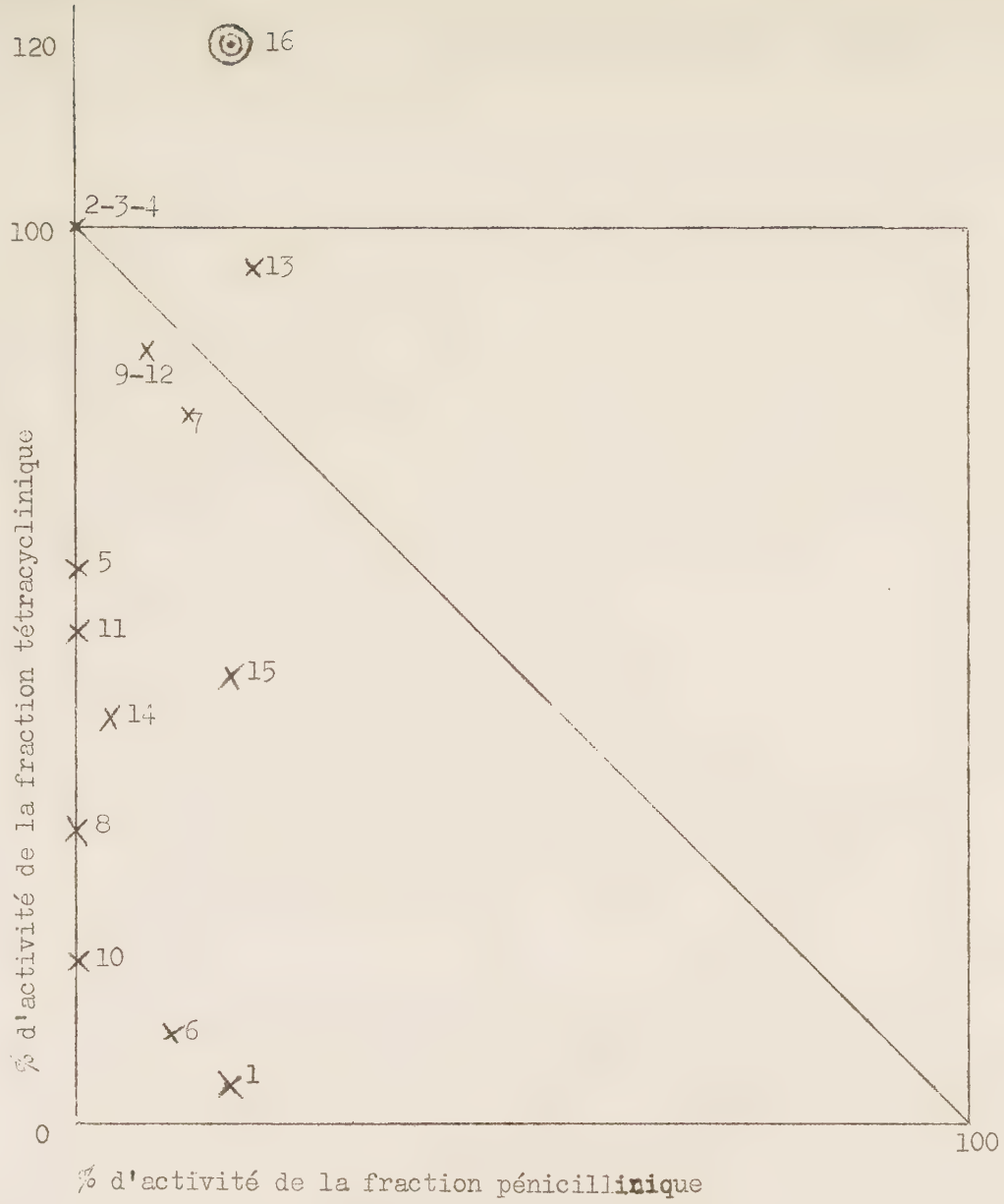
Shigella dysentoriae le Minor

Hemophilus Pertussis ATCC 10 380
(Bacille de la coqueluche)

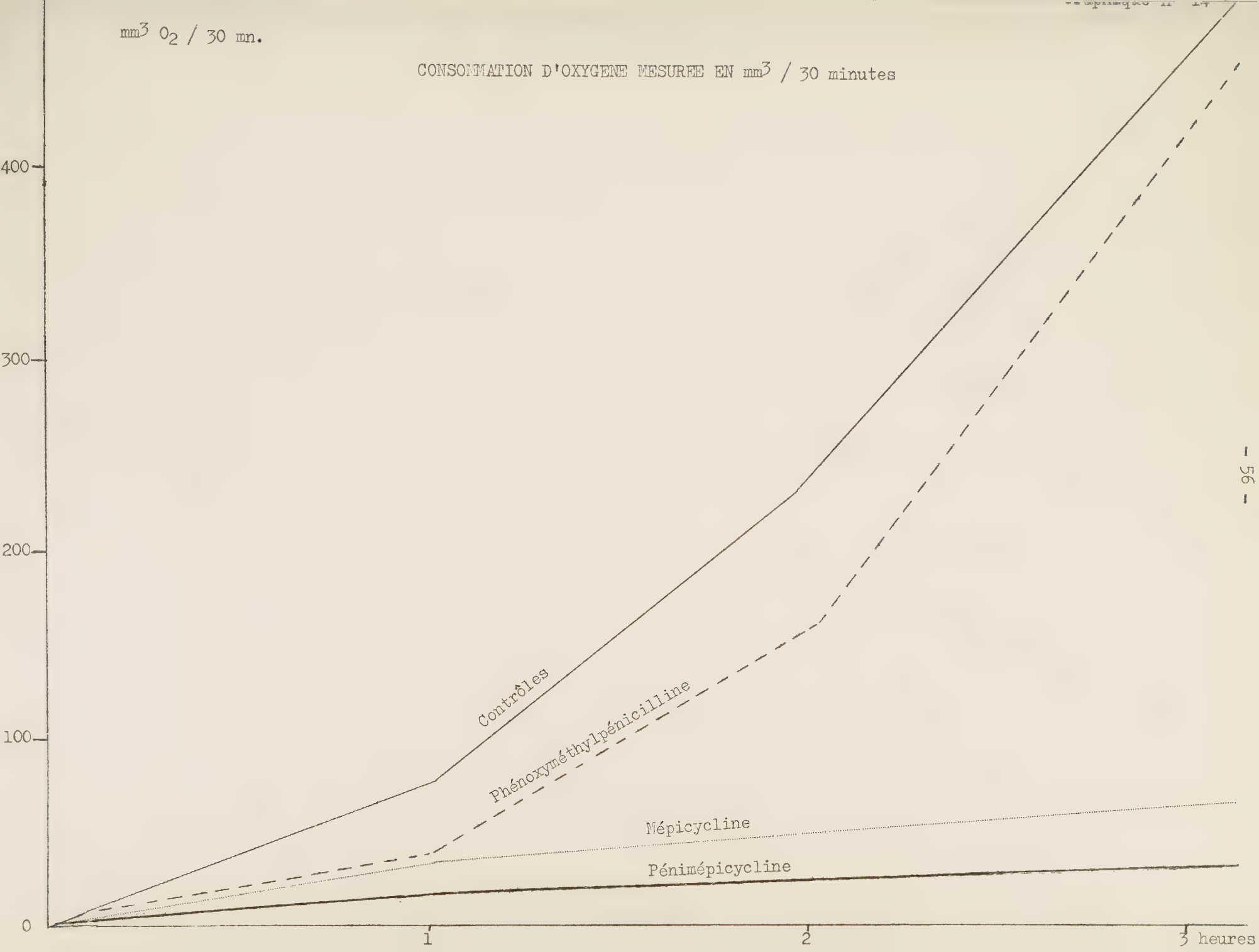
Salmonella typhi 1352-57

Salmonella Typhi 359-57

Graphique nº 12

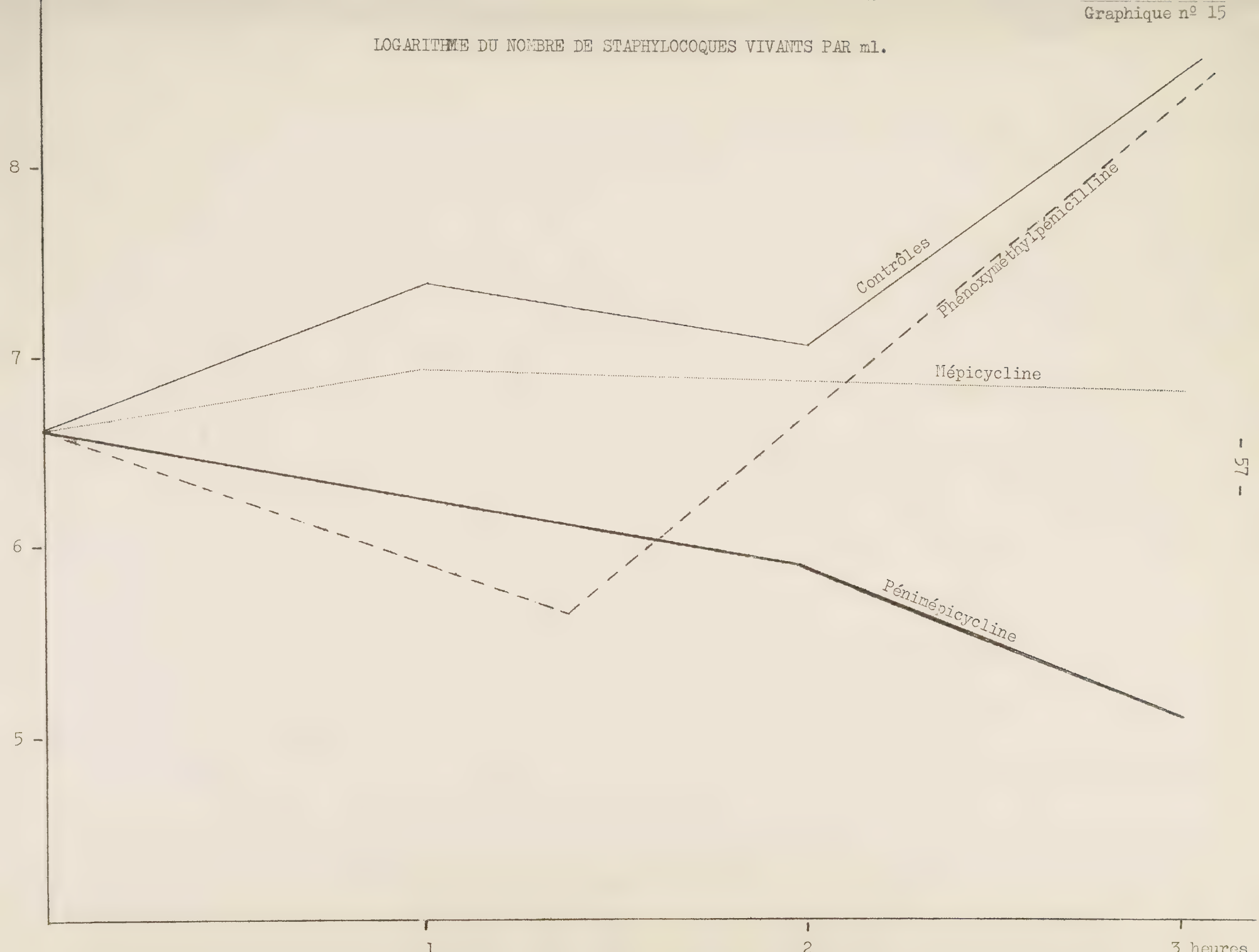


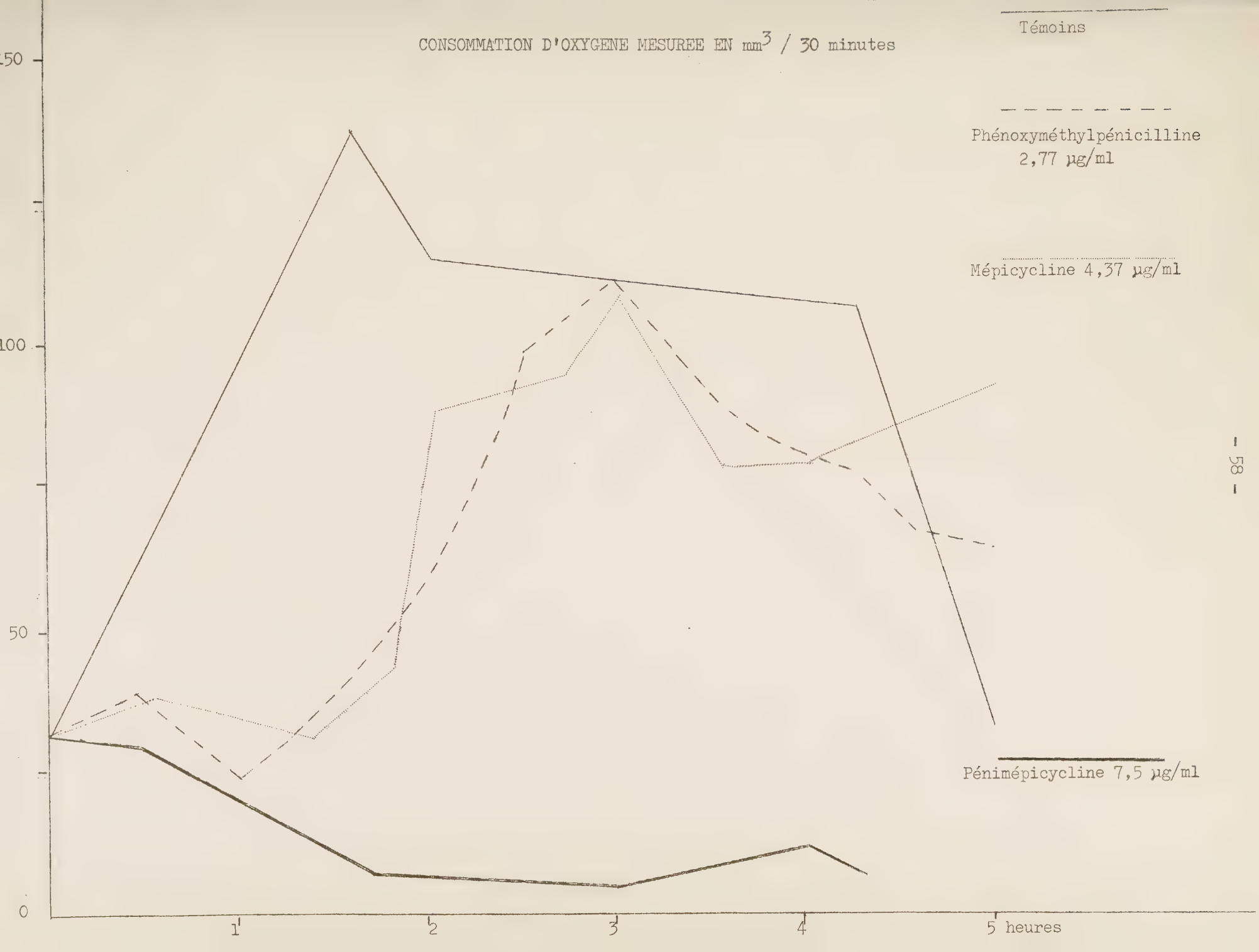
1	Staphylocoque Aureus Oxford
2	Staphylocoque Aureus Franco
3	Staphylocoque Aureus 48 b
4	Staphylocoque Aureus 6 b
5	Staphylocoque Aureus 2I a
6	Streptocoque hémolytique
7	Entérocoque
8	Pneumocoque
9	Bacille typhique
10	Colibacille Br 1
11	Colibacille Br 2
12	Klebsiella Pneumoniae 444
13	Shigella dysenteriae Le Minor
14	Hemophilus Pertussis ATCC 10 380
15	Proteus vulgaris
16	Bacillus subtilis


mm3 O2 / 30 mn.
CONSOMMATION D'OXYGENE MESUREE EN mm3 / 30 minutes
400
300
200
100
0
1
2
3 heures
Contrôles
Phénoxyméthylpénicilline
Mépicycline
Pénimépicycline

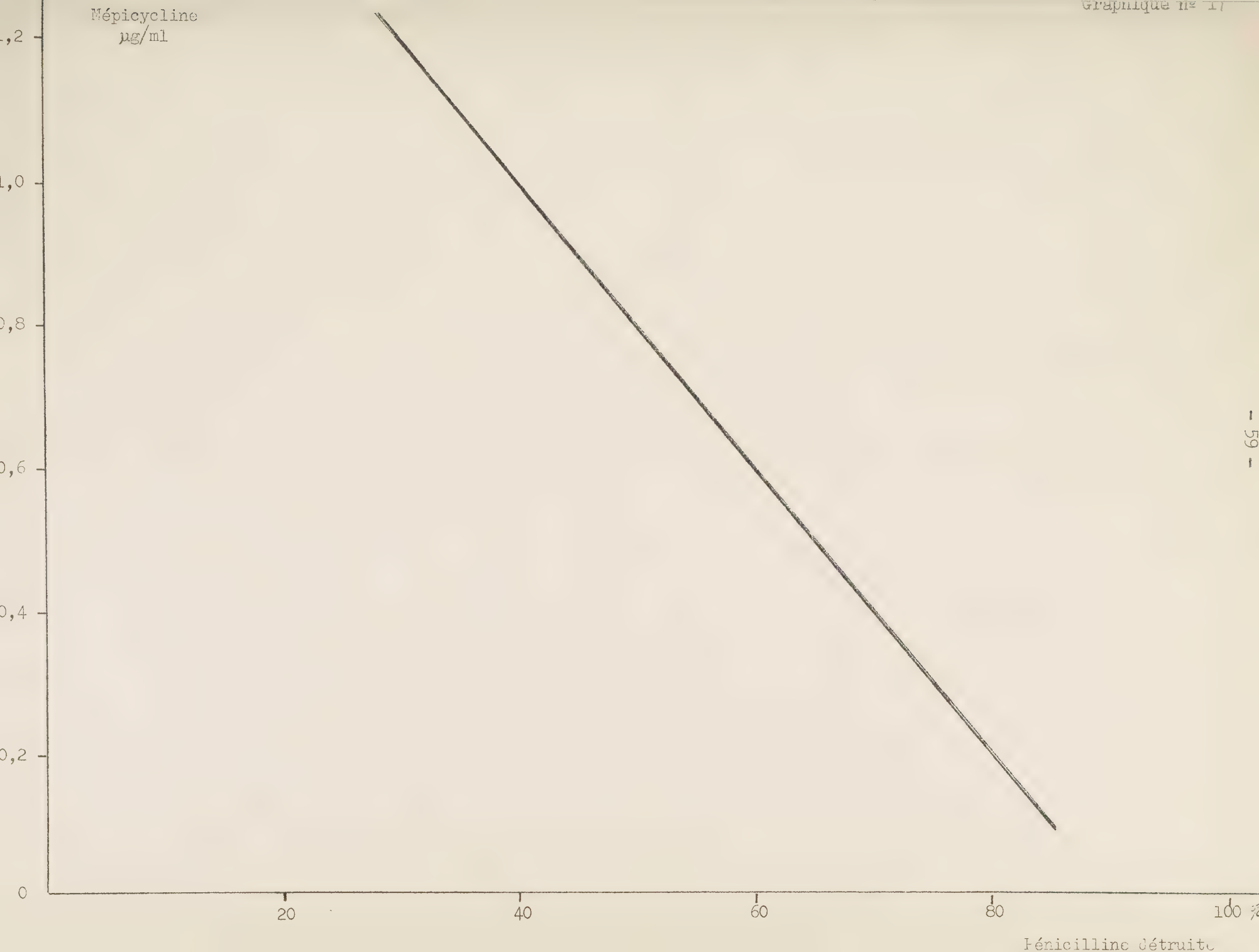
Graphique nº 15

LOGARITHME DU NOMBRE DE STAPHYLOCOQUES VIVANTS PAR ml.



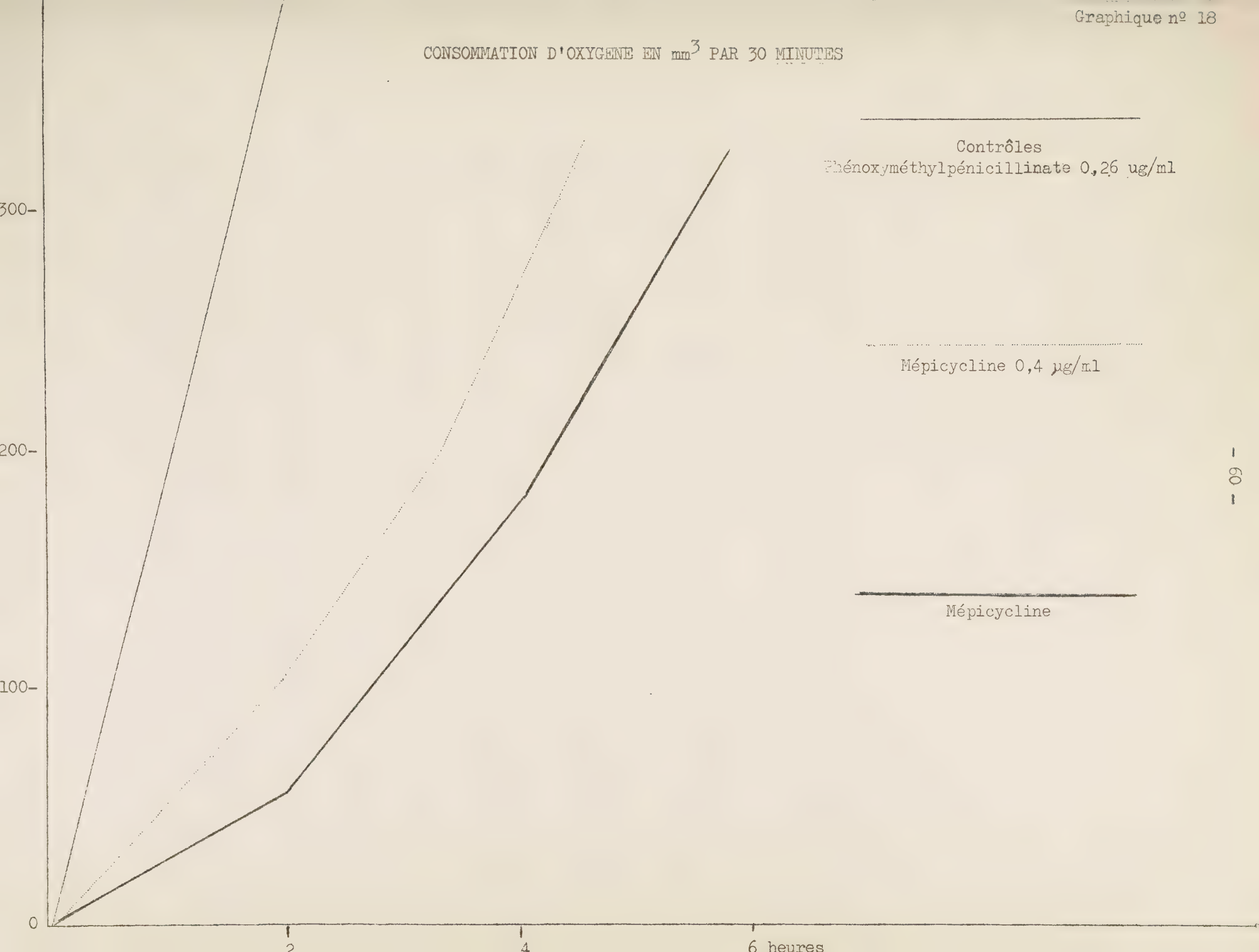

CONSOMMATION D'OXYGENE MESUREE EN mm3 / 30 minutes
150
100
50
0
1
2
3
4
5 heures
Témoins
Phénoxyméthylpénicilline 2,77 µg/ml
Mépicycline 4,37 µg/ml
Pénimépicycline 7,5 µg/ml

Graphique n° 17



Graphique nº 18

CONSOMMATION D'OXYGENE EN mm^3 PAR 30 MINUTES



CONCLUSIONS

La pénimépicycline, nouvel antibiotique, résultant de la salification d'une molécule d'une tétracycline soluble : la mépicycline, par une molécule de phénoxyméthylpénicilline, n'est donc pas, nous l'avons vu, une simple "association antibiotique" mais bien un corps unitaire, en tous cas différent des composés de départ qui ont déterminé sa formation.

La solubilité et sa stabilité au pH de l'organisme, permettent son utilisation par la voie intra-musculaire et in situ et lui assurent une diffusion excellente permettant d'atteindre des niveaux hématiques et tissulaires élevés, persistants, pour de faibles doses d'antibiotique.

Le spectre de la pénimépicycline est bien plus étendu que celui de la pénicilline. Elle est active sur un plus grand nombre de germes et à des doses plus faibles que ses deux constituants. Son action s'étend même au Toxoplasme, aux Rickettsies et aux Borrelia.

L'étude de son activité antimicrobienne a montré pour la pénimépicycline une action plus importante que celle de ses deux antibiotiques constitutifs :

- gain d'activité bactériostatique surtout net pour les cocci gram + mais également visible pour les bacilles gram -

- action bactéricide vis à vis des cocci et ce aux doses thérapeutiques usuelles.

Cette action bactéricide se retrouve même vis à vis des staphylocoques pénicillino résistants, secréteurs de pénicillinase.

En effet, la fraction tétracyclinique de la pénimépicycline, d'une part altère l'équipement enzymatique du staphylocoque, réduisant ainsi son pouvoir de synthétiser la pénicillinase et d'autre part, par son pouvoir antagoniste direct sur l'enzyme, protège contre la pénicillinase déjà formée, la fraction pénicillinique, lui permettant ainsi d'exercer son pouvoir lytique.

.../...

Ainsi il semble bien que l'apparition de la pénimépicycline dans l'arsenal thérapeutique constitue une solution au problème posé par la résistance du staphylocoque à la pénicilline.

Mais avec la pénimépicycline, le but proposé, (à savoir pallier la pénicillino-résistance du staphylocoque) a été non seulement atteint mais dépassé.

En effet, cet antibiotique qui a été réalisé pour le traitement des infections à staphylocoques producteurs de pénicillinase, a présenté un spectre antibiotique si large et une activité à des doses si faibles qu'il peut être considéré comme un antibiotique de choix dans toutes les formes septiques sensibles aux antibiotiques.

Si l'on sait que les formes d'infection "mixtes", c'est à dire soutenues par une flore bactérienne constituée par plusieurs souches gram + et gram - sont extrêmement fréquentes, on voit combien il est important de pouvoir disposer d'un antibiotique actif, à large spectre, agissant même sur les germes producteurs de pénicillinase.

En outre, l'avantage d'un large spectre antibiotique est évident, dans le cas où l'agent étiologique ne peut être connu avant la mise en oeuvre du traitement.

La possibilité d'être active rapidement, à doses faibles, sur des infections mixtes, ou dont l'agent responsable n'est pas déterminé au moment du commencement du traitement, sur des infections à germes résistants à la pénicilline font de la pénimépicycline l'antibiotique le plus approprié pour un traitement de sureté.

BIBLIOGRAPHIE

1 - B., GRADNIK, PEDRAZZOLI A. et FERRERO E. - 4' -B - Hydroxyéthyl-diéthylène-diaminonéthyl-tétracycline : Un nouveau dérivé soluble dans le groupe des tétracyclines.
Pharmaceutica Acta Helvetiae, 35, 529, 1960.

2 - A., PEDRAZZOLI, GRADNIK B., CIPELLETTI G.M. - 4' -B - Idrossietildietilen-diaminometil-tetracicline, nuovo derivato solubile della tetraciclina.
Boll. Chim. Farm. 98, 522, 1959.

3 - F., BERTE, VANDONI G. - On the intestinal absorption and organotropisn of some tetracyclines.
I Ind. Int. Symp. Chemotherapy, Naples 1961 IV ;
Chemotherapia 5 : 219-230 (1962)

4 - F. BERTE, TORCHIO P. - Sull' absorbimento intestinale di alcune tetracicline solubile.
Bolletino della societa' Italiana di Bioligia sperimentale, volume XXXVIII Fas. 1 1962.

5 - B., GRADNIK, GIUDICE A. - Alcuni aspetti tossicologici e farmacodinamici di un nuovo derivato tetraciclinico solubile : 4' B idrossietildietilendiaminometil-tetraciclina.
Boll. Chim. Farm. 99 (1) 786, 1960.

6 - A. GERMAN - Communication personnelle.

7 - P. GALMICHE - La Pénimépicycline.
La Semaine des Hôpitaux - novembre 1961 - nº 9.

8 - R. LEBEURRE et BAELDEN J. - Dosages sanguins d'antibiotique après administration de pénimépicycline parentérale et par os.
Le Mouvement Thérapeutique - mai-juin-juillet 1962.

9 - R. LEBEURRE - Communication personnelle.

10 - S., SALVANESCHI, LAVORATO F. - Prime osservationi clinique in campo chirurgico sull' idrossietildietilen diaminometil tetraciclina fenossimetil-penicillinato.
Gazette Médica Italiana - Vol 119 - 1960.

11 - MALAMOS B., DAIKOS G.K., KOURKOUMELI-KONTOMICHALOU, PARADELIS A. Laboratory observations on a new tetracyclin penicillin derivate : Mepicyclin - phenoxymethylpenicillin.
Antibiotics and chemotherapy - Vol. XI - nº 12, décembre 1961.

12 - ARCHINET F., Résultats publiés dans la thèse de J. Valette, Bordeaux (1962). Action de la pénimépicycline dans les bronchorrhées purulentes.

13 - JADIN, Activité bactériostatique et antiparasitaire de la Pénétracyne.

14 - WELCH H., HENDRICKS F.D., PRICE C.W. et RANDALL W.A.
J. Am. pharm. assoc. 1950, 39, 185.

15 - HERREL W.E., HEILMAN F.R., WEILLMAN W.E.
Ann. N.Y. Acad. Sc., 1950, 53, 448.

16 - HERREL W.E., HEILMAN F.R., WEILLMAN W.E. et BARTHOLOMEN L.G.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1950, 25, 183.

17 - GERMAN A., PANOUSE-PERRIN J., Activité antibactérienne d'un nouvel antibiotique, la pénimépicycline.
Thérapie - 1963 - XVIII, 183-90.

18 - FERRERO E., GRADNIK B., Azione della 4 β Idrossietildietilendiaminometiltetraciclina fenossimetilpenicillinato sulla respirazione e sulla moltipliazione dello staphylococcus aureus
Boll. Soc. It. Biol. Sper. XXXXI 270, 1960.

19 - GRADNIK B., FERRERO E., Azione antibiotico della fenossimetilpenicillina libera o salificata con 4 β idrossietildietilendiaminometil tetraciclina sullo staphylococcus aureus produttore di penicillinasi.
Arch. It. Scienze Fram. 71, 1, 1961.

20 - GRADNIK B., FERRERO E., Azione della 4 β idrossietil dietilendiaminometiltetraciclina fenossimetilpenicillinato sulla respirazione dell' escherichia coli.
Boll. Soc. It. Biol. Sper. XXXVI, 22, 1960.

21 - GIROUD P., CAPPONI M., Recherche du pouvoir protecteur chez la souris, de la colistine et de la pénimépicycline sur l'infection locale pulmonaire à Rickettsia prowaeki et l'infection générale à Rickettsia Tsutsugamushi.
Note présentée à la Société de Pathologie exotique le 9 janvier 1963.

22 - GRADNIK B., FERRERO E., Azione del fenossimetilpenicillinato di 4 β - idrossietildietilendiamino metiltetraciclina sullo staphylococcus aureus produttore di penicillinasi : osservazioni al microscopio ellettronico.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-